ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 1 Million I.E. Pulver/ml und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 Million I.E. Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie.
Nach der Herstellung enthält 1 ml 1 Million I.E Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis cremefarbiges Pulver
Klares und farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Standardvorkehrungen zum Schutz vor möglichen Infektionen durch die Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, umfassen die Auswahl der Spender, Überprüfung der einzelnen Spenden und Plasmareserven auf spezielle Anzeichen für eine Infektion und Einführung von effektiven Herstellungsmethoden für die Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann die potentielle Übertragung infektiöser Substanzen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Krankheitserreger.

Es existieren keine Meldungen über Virusübertragungen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Bezug zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Produkts herzustellen.

<u>Chronische Hepatitis C:</u>
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§] Sehr selten: Nicht bekannt:	 Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§] Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Anorexie Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido Suizidabsicht Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten:	 Verschwommenes Sehen Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Sehr selten:	 Schwindel, Tinnitus Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Palpitation, Tachykardie Kardiomyopathie Myokardinfarkt, kardiale Ischämie Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Bluthochdruck periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
[§] Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich, Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Um Risiken bezüglich übertragbaren Substanzen zu vermeiden, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten

	Viraferon 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten
1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis *C*

Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Albuminlösung vom Menschen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung: Die sofortige Anwendung wird empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden jedoch für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das nicht zubereitete Produkt für Transportzwecke und/oder zur Vereinfachung der ambulanten Anwendung für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Falls das Produkt während dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht für den Gebrauch zubereitet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

24 mg Pulver (entsprechend 1 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen)
und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ I Glas)
mit 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, zur parenteralen Anwendung: Viraferon ist als Pulver in den Stärken 1 Million I.E./ml für den Gebrauch als Einzeldosis erhältlich. Diese werden in den Durchstechflaschen mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet. Die zur parenteralen Applikation zubereiteten Lösungen sind isotonisch.

Um mikrobielle Kontamination zu vermeiden, sollten bei der Rekonstitution besondere Vorsichtsmaßnahmen angewandt werden (Gebrauchsinformation beachten).

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel, ist in die Durchstechflasche von Viraferon 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu geben. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die geeignete Dosis wird dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen geprüft werden. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/128/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 3 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 3 Millionen I.E. Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie.
Nach der Herstellung enthält 1 ml 3 Millionen I.E Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis cremefarbiges Pulver
Klares und farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B**:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Standardvorkehrungen zum Schutz vor möglichen Infektionen durch die Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, umfassen die Auswahl der Spender, Überprüfung der einzelnen Spenden und Plasmareserven auf spezielle Anzeichen für eine Infektion und Einführung von effektiven Herstellungsmethoden für die Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann die potentielle Übertragung infektiöser Substanzen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Krankheitserreger.

Es existieren keine Meldungen über Virusübertragungen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Bezug zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Produkts herzustellen.

<u>Chronische Hepatitis C:</u>
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§] Sehr selten: Nicht bekannt:	 Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§] Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Anorexie Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido Suizidabsicht Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten:	 Verschwommenes Sehen Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Sehr selten:	 Schwindel, Tinnitus Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Palpitation, Tachykardie Kardiomyopathie Myokardinfarkt, kardiale Ischämie Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Bluthochdruck periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
[§] Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Um Risiken bezüglich übertragbaren Substanzen zu vermeiden, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 <u>Bei Mädchen</u>: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsenen Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten

	Viraferon 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten
1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Albuminlösung vom Menschen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung: Die sofortige Anwendung wird empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden jedoch für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das nicht zubereitete Produkt für Transportzwecke und/oder zur Vereinfachung der ambulanten Anwendung für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Falls das Produkt während dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht für den Gebrauch zubereitet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

24 mg Pulver (entsprechend 3 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen)
und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ I Glas)
mit 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Oder

Arzneimittel nicht länger zugelassen

24 mg Pulver (entsprechend 3 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ I Glas).
Packungen mit 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, zur parenteralen Anwendung: Viraferon ist als Pulver in den Stärken 3 Millionen I.E./ml für den Gebrauch als Einzeldosis erhältlich. Diese werden in den Durchstechflaschen mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet. Die zur parenteralen Applikation zubereiteten Lösungen sind isotonisch.

Um mikrobielle Kontamination zu vermeiden, sollten bei der Rekonstitution besondere Vorsichtsmaßnahmen angewandt werden (Gebrauchsinformation beachten).

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel, ist in die Durchstechflasche von Viraferon 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu geben. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die geeignete Dosis wird dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen geprüft werden. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 5 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 Millionen I.E. Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie.
Nach der Herstellung enthält 1 ml 5 Millionen I.E Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis cremefarbiges Pulver
Klares und farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnetisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Standardvorkehrungen zum Schutz vor möglichen Infektionen durch die Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, umfassen die Auswahl der Spender, Überprüfung der einzelnen Spenden und Plasmareserven auf spezielle Anzeichen für eine Infektion und Einführung von effektiven Herstellungsmethoden für die Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann die potentielle Übertragung infektiöser Substanzen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Krankheitserreger.

Es existieren keine Meldungen über Virusübertragungen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Bezug zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Produkts herzustellen.

<u>Chronische Hepatitis C:</u>
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3) (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis, virale Infektionen
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische

Arzneimittel nicht länger zugelassen

	Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§]	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Appetitlosigkeit
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§]	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen, Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate, Pneumonitis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert), makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem

Untersuchungen

Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten: Nicht bekannt**:**	Aplastische Anämie Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§] Sehr selten: Nicht bekannt:	 Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§] Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Anorexie Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido Suizidabsicht Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten:	 Verschwommenes Sehen Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Sehr selten:	 Schwindel, Tinnitus Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Palpitation, Tachykardie Kardiomyopathie Myokardinfarkt, kardiale Ischämie Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Bluthochdruck periphere Ischämie, Hypotonie[§]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

***** Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf

[§] Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Um Risiken bezüglich übertragbaren Substanzen zu vermeiden, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde
Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins $2{,}6 \times 10^8$ I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden

Arzneimittel nicht länger zugelassen

randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Albuminlösung vom Menschen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

3 Jahre

Nach Zubereitung: Die sofortige Anwendung wird empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden jedoch für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das nicht zubereitete Produkt für Transportzwecke und/oder zur Vereinfachung der ambulanten Anwendung für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Falls das Produkt während dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht für den Gebrauch zubereitet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

24 mg Pulver (entsprechend 5 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ I Glas) mit 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Oder

24 mg Pulver (entsprechend 5 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ I Glas).
Packungen mit 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, zur parenteralen Anwendung: Viraferon ist als Pulver in den Stärken 5 Millionen I.E./ml für den Gebrauch als Einzeldosis erhältlich. Diese werden in den Durchstechflaschen mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet. Die zur parenteralen Applikation zubereiteten Lösungen sind isotonisch.

Um mikrobielle Kontamination zu vermeiden, sollten bei der Rekonstitution besondere Vorsichtsmaßnahmen angewandt werden (Gebrauchsinformation beachten).

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel, ist in die Durchstechflasche von Viraferon 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu geben. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die geeignete Dosis wird dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen geprüft werden. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie.
Nach der Herstellung enthält 1 ml 10 Millionen I.E Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis cremefarbiges Pulver
Klares und farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnetisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Standardvorkehrungen zum Schutz vor möglichen Infektionen durch die Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, umfassen die Auswahl der Spender, Überprüfung der einzelnen Spenden und Plasmareserven auf spezielle Anzeichen für eine Infektion und Einführung von effektiven Herstellungsmethoden für die Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann die potentielle Übertragung infektiöser Substanzen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Krankheitserreger.

Es existieren keine Meldungen über Virusübertragungen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Bezug zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Produkts herzustellen.

<u>Chronische Hepatitis C:</u>
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§] Sehr selten: Nicht bekannt:	 Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§] Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Anorexie Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido Suizidabsicht Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten:	 Verschwommenes Sehen Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Sehr selten:	 Schwindel, Tinnitus Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Palpitation, Tachykardie Kardiomyopathie Myokardinfarkt, kardiale Ischämie Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Bluthochdruck periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
[§] Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Um Risiken bezüglich übertragbaren Substanzen zu vermeiden, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten

	Viraferon 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten
1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Albuminlösung vom Menschen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung: Die sofortige Anwendung wird empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden jedoch für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das nicht zubereitete Produkt für Transportzwecke und/oder zur Vereinfachung der ambulanten Anwendung für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Falls das Produkt während dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht für den Gebrauch zubereitet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

24 mg Pulver (entsprechend 10 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen)
und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ Glas)
mit 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen.

Oder

Arzneimittel nicht länger zugelassen

24 mg Pulver (entsprechend 10 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) und 1 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Ampulle (Typ Glas).
Packungen mit 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, zur parenteralen Anwendung: Viraferon ist als Pulver in den Stärken 10 Millionen I.E./ml für den Gebrauch als Einzeldosis erhältlich. Diese werden in den Durchstechflaschen mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet. Die zur parenteralen Applikation zubereiteten Lösungen sind isotonisch.

Um mikrobielle Kontamination zu vermeiden, sollte bei der Rekonstitution besondere Vorsicht angewandt werden (Gebrauchsinformation beachten).

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel, ist in die Durchstechflasche von Viraferon 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu geben. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die geeignete Dosis wird dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen geprüft werden. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach der Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung, Einzeldosis-Durchstechflasche, enthält 3 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 0,5 ml der Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt **4.5**). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome

Arzneimittel nicht länger zugelassen

bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter**:** Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie[§]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§]	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§]
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§]	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nicht bekannt:	Halluzinationen Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem,

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten:	Erythem, Hautveränderungen Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen Arthritis Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Sehr selten:	 Gehäufte Blasenentleerung Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein Schmerzen an der Injektionsstelle Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	 Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

<u>Kinder</u>

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten

	Viraferon 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten
1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der

Arzneimittel nicht länger zugelassen

empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht einfrieren. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung für Transportzwecke für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung (entsprechend 3 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Oder

0,5 ml Lösung (entsprechend 3 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) mit 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung, Einzeldosis-Durchstechflasche, enthält 5 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 0,5 ml der Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten: (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome

Arzneimittel nicht länger zugelassen

bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte)n: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems§	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie§
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose§, Hyperthyreose§
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie§, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes§
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma§
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen§, Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

	des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

***** Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
[§] Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 14 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht einfrieren. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung für Transportzwecke für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung (entsprechend 5 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Oder

0,5 ml Lösung (entsprechend 5 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) mit 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014

Arzneimittel nicht länger zugelassen

EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung, Einzeldosis-Durchstechflasche, enthält 10 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 1 ml der Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht. an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome

Arzneimittel nicht länger zugelassen

bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte)n: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems§	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie§
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose§, Hyperthyreose§
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie§, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes§
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma§
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen§, Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

	des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Arzneimittel nicht mehr zugelassen

Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein Schmerzen an der Injektionsstelle Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	 Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

<u>Kinder</u>

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht einfrieren. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung für Transportzwecke für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung (entsprechend 10 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Oder

1 ml Lösung (entsprechend 10 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) mit 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer.
Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018

Arzneimittel nicht länger zugelassen

EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosis-Durchstechflasche, enthält 18 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 3 ml der Lösung.

1 ml Lösung enthält 6 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind

Arzneimittel nicht länger zugelassen

beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems§	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie§
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose§, Hyperthyreose§
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie§, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes§
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma§
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen§, Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

	des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein Schmerzen an der Injektionsstelle Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	 Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

<u>Kinder</u>

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m² und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m² intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 28 Tage bei 2°C–8°C gezeigt.
Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2°C–8°C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht einfrieren. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung für Transportzwecke für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung (entsprechend 18 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1, 2 oder 12 Durchstechflaschen.

Oder

3 ml Lösung (entsprechend 18 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) mit 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern.
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 25 Millionen I.E/2,5 ml. Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosis-Durchstechflasche, enthält 25 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 2,5 ml der Lösung.

1 ml Lösung enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:
Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Für die Verabreichung von Viraferon können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppresiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind

Arzneimittel nicht länger zugelassen

beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie§
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems§	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie§
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose§, Hyperthyreose§
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie§, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes§
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma§
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen§, Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

	des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) [§], makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber§, grippeartige Symptome§, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

***** Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)	
Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 <u>Bei Mädchen</u>: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung Häufig:	 Hautwunden

[§] Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung" der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 28 Tage bei 2°C–8°C gezeigt.
Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2°C–8°C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Nicht einfrieren. Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung für Transportzwecke für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor Anwendung bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet wird, kann es nicht wieder zur weiteren Lagerung im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern muss verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,5 ml Lösung (entsprechend 25 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1, 2 oder 12 Durchstechflaschen.

Oder

2,5 ml Lösung (entsprechend 25 Mio I.E.) in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) mit 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern.
Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 18 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Zylinderampulle enthält 18 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 1,2 ml.

1 ml enthält 15 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie[§]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§]	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§]
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Psychiatrische Erkrankungen[§]	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) §, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber§, grippeartige Symptome§, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht

Arzneimittel nicht länger zugelassen

an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde

Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 <u>Bei Mädchen</u>: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Häufig:	Hautwunden

§ Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins 2,6 x 10^8 I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials

Arzneimittel nicht länger zugelassen

antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
HCV Genotyp	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

15 Monate

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2°C–8°C gezeigt.
Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2°C–8°C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,2 ml Lösung (entsprechend 18 Mio I.E.) in einem Pen bestehend aus einer Zylinderampulle (Typ I Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist mit 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern.
Packungen mit 1, 2 oder 8 Pens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25°C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muß dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich bei 25°C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.
Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den Viraferon-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 30 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Zylinderampulle enthält 30 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 1,2 ml.

1 ml enthält 25 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsenen:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tiere mit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie[§]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§]	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§]
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Psychiatrische Erkrankungen[§]	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) §, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber§, grippeartige Symptome§, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht

Arzneimittel nicht länger zugelassen

an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde

Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 <u>Bei Mädchen</u>: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Häufig:	Hautwunden

§ Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins $2{,}6 \times 10^8$ I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials

Arzneimittel nicht länger zugelassen

antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
HCV Genotyp	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

15 Monate

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2°C–8°C gezeigt.
Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2°C–8°C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,2 ml Lösung (entsprechend 30 Mio I.E.) in einem Pen bestehend aus einer Zylinderampulle (Typ I Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist mit 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern.
Packungen mit 1, 2 oder 8 Pens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25°C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muß dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich bei 25°C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.
Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den Viraferon-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Zylinderampulle enthält 60 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b hergestellt aus *E.coli* mittels rekombinanter DNA Technologie, in 1,2 ml.

1 ml enthält 50 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische Hepatitis B**:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis B-Virus-Replikation (Vorhandensein von HBV-DNA und HBeAg), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT(GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

Chronische Hepatitis C:
Erwachsene:
Viraferon ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, Viraferon bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Kinder und Jugendliche:
Viraferon ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber Viraferon, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit Viraferon abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

Chronische Hepatitis B: Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten $< 1.500/mm^3$, Granulozyten $< 1.000/mm^3$, Thrombozyten $< 100.000/mm^3$) auftreten.
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ($< 1.200/mm^3$), schwerwiegende Neutropenie ($< 750/mm^3$) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ($< 70.000/mm^3$) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum HBV-DNA abzeichnet (bei der höchsten, tolerierten Dosierung) ist die Viraferon-Therapie abzubrechen.

Chronische Hepatitis C: Viraferon wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche: Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m^2 wird dreimal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welches verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen).

Rückfall-Patienten (Erwachsene):
Viraferon wird in Kombination mit Ribavirin gegeben.

Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

Nicht vorbehandelte Patienten:
Erwachsene: Die Wirksamkeit von Viraferon wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. Viraferon ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

Viraferon in Kombination mit Ribavirin:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten Viraferon zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

Viraferon alleine:
Die optimale Therapiedauer mit Viraferon alleine ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit Viraferon alleine behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Viraferon in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.
Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz des Herzens, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmune Hepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Patienten nach Transplantation.
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.

Kinder und Jugendliche:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Patienten:

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während der Viraferon-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Viraferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonViraferon abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:
Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit Viraferon selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der Viraferon-Therapie erforderlich machen. Jeder Patient, der während der Behandlung mit Viraferon Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Symptome weiter fortschreiten.

Während der Gabe von Viraferon und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls supportiver Maßnahmen bedarf.

Man sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Viraferon stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Fieber einhergehen können, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Viraferon muss bei Patienten in geschwächtem Zustand, wie z.B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z.B. eine chronische obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der Viraferon-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der Viraferon-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der Viraferon-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Viraferon Krampfanfälle auf.

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen in kurzfristigen Abständen kontrolliert werden, wenn sie mit Viraferon behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Viraferon-Behandlung zwingen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von Viraferon bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon-alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde auch berichtet.

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die mit autoimmunen Störungen vereinbar sind, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden(siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Viraferon ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, die auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Chronische Hepatitis C:
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten der chronischen Hepatitis C-Studien erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z.B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

Monotherapie: Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Viraferon behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen Viraferon angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von Viraferon, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit Viraferon der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit Viraferon kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit Viraferon Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit Viraferon unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von Viraferon kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Kinder und Jugendliche, Kontrolle der Schilddrüsenfunktion).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen
Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Viraferon-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Viraferon-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Zusätzlich ergaben präklinische Studien mit juvenilen Ratten eine leichte, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums nach Behandlung der Tieremit Ribavirin (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist eine Risiko/Nutzen-Abschätzung der kombinierten Anwendung von Interferon alfa-2b und Ribavirin bei kleinen Kindern vor Therapiebeginn vorzunehmen. Ärzten wird geraten, das Wachstum von Kindern, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhalten, zu überwachen.

HCV/HIV-Coinfektion:
Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn Viraferon und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen: Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests:
Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit Viraferon durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der Viraferon-Behandlung die GPT(ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit Viraferon fortgesetzt werden, solange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Leberfunktionsbestimmungen bei erhöhten ALT (GPT)-Werten: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin müssen alle 2 Wochen überwacht werden.

Auswirkungen auf die Fertilität: Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Viraferon verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen Viraferon und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn Viraferon gleichzeitig mit anderen potentiell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z.B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen muss daher der Xanthin-Blutspiegel kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit Viraferon behandelt wurden. Die Ätiologie ist nicht definiert worden. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

(Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Viraferon ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Östradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Viraferon ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potentielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit Viraferon Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.8 Nebenwirkungen

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio I.E./m^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Fieber und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

In klinischen Studien mit Hepatitis C-Infizierten wurden die Patienten mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio I.E. Viraferon dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); selten (≥ 1/10.000, < 1/1000;) sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von Viraferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Selten:	Pneumonie[§]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt**:**	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems[§]	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie[§]
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose[§], Hyperthyreose[§]
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydration, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie[§], verstärkter Appetit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Psychiatrische Erkrankungen[§]	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidabsicht
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Veränderung des geistigen Zustandes[§]
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzewallung, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie, Neuropathie, Polyneuropathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma[§]
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen[§], Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss der Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton Wool-Herde[§]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	periphere Ischämie, Hypotonie[§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Nasenbluten, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate[§], Pneumonitis[§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Überlkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, dünner Stuhl
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) [§]
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) §, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Skelettmuskelschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber§, grippeartige Symptome§, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten unter Viraferon Monotherapie nur als häufig auf
§ Siehe Abschnitt 4.4

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Viraferon alleine beobachtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht

Arzneimittel nicht länger zugelassen

an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

Kinder

Kinder und Jugendliche – Chronische Hepatitis C
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt 4.4). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen, wurden in klinischen Studien mit Kindern berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinschen Studien mit Kindern berichtet wurde

Sehr häufig (≥1/10) - Häufig (≥1/100, <1/10)

Organsysteme	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufig:	 Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig:	 Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen Sehr häufig: Häufig:	 Hypothyreose[§] Hyperthyreose[§], Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig:	 Anorexie Hypertriglyzeridämie[§], Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen[§] Sehr häufig: Häufig:	 Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Erkrankungen des Nervensystems[§] Sehr häufig: Häufig:	 Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen Häufig:	 Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen Häufig:	 Raynaud-Syndrom, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig:	 Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig:	 Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig:	 Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig:	 Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig:	 Arthralgie, Myalgie, Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig:	 Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 <u>Bei Mädchen</u>: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Fieber[§], grippeartige Symptome[§], Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen Sehr häufig:	 Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)[§]
Verletzung und Vergiftung	

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Häufig:	Hautwunden

§ Siehe Abschnitt 4.4

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Interferon-alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei Viraferon handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von Viraferon wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon alfa-2b-Proteins $2{,}6 \times 10^8$ I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülarten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. Viraferon wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z.B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z.B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials

Arzneimittel nicht länger zugelassen

antiproliferative Wirkungen. *In vitro* Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

Chronische Hepatitis B:
Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio/m^2 dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüberhinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

Chronische Hepatitis C:
Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaïven Patienten, die eine Ribavirin Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, $p < 0,01$).

Erwachsene Patienten: Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatits C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht, sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Viraferon wurde mit einer Dosis von 3 Mio I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Viraferon und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von Viraferon um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von Viraferon + Ribavirin im Vergleich zu Viraferon allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von Viraferon + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die Viraferon in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 3 Virologisches Langzeitansprechen mit Viraferon + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
HCV Genotyp	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Alle Genotypen	**16 %**	**41 %**	**47 %**
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)
I/R Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

HCV/HIV co-infizierte Patienten
Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die Viraferon mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Viraferon (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Viraferon in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Viraferon (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten.
a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.
b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.
c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

Rückfall-Patienten: Eine Gesamtzahl an 345 Interferon-alfa Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit Viraferon-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu Viraferon die Wirksamkeit von Viraferon, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

Langfristige Wirksamkeitsdaten
Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in einer groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].
Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Studien bei Kindern mit chronischer Hepatitis C:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio I.E./m^2 Viraferon dreimal in der Woche plus 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5. Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten	
	Viraferon 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche + **Ribavirin 15 mg/kg/Tag**
Gesamtes Ansprechen[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

1 Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Viraferon wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Viraferon Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Viraferon und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 6. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Viraferon und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	**Ribavirin** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	**Viraferon** 3 Mio I.E./m^2 dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Viraferon

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die Viraferon im Rahmen klinischer Prüfungen unter Aufsicht von Schering-Plough erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder irgendwelchen anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten war ein Verlust der Wirksamkeit nicht zu beobachten, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht-humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m² entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine negativen Ereignisse erkennen.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen (Beachten Sie Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O,
Natriumedetat (Ph.Eur.),
Natriumchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

15 Monate

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2°C–8°C gezeigt.
Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2°C–8°C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,2 ml Lösung (entsprechend 60 Mio I.E.) in einem Pen bestehend aus einer Zylinderampulle (Typ I Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist mit 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern.
Packungen mit 1, 2 oder 8 Pens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaβnahmen für die Beseitigung

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25°C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie Viraferon selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muß dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich bei 25°C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.
Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den Viraferon-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist Viraferon Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 09. März 2000
Datum der Verlängerung: 23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 1 Million I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1 Million I.E. Interferon alfa-2b und ergibt 1 Million I.E. Interferon alfa-2b pro ml nach Zubereitung so wie empfohlen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen
Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Million I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 1 MIO Pulver

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 1 Million I.E./ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Million I.E./ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 3 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 3 Millionen I.E. Interferon alfa-2b und ergibt
3 Millionen I.E. Interferon alfa-2b pro ml nach Zubereitung so wie empfohlen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen
Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/002 1 Durchstechflasche mit Pulver
EU/1/99/128/003 6 Durchstechflaschen mit Pulver

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 3 MIO Pulver

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 3 Millionen I.E./ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 Millionen I.E./ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 5 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 Millionen I.E. Interferon alfa-2b und ergibt
5 Millionen I.E. Interferon alfa-2b pro ml nach Zubereitung so wie empfohlen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen
Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/004 1 Durchstechflasche mit Pulver
EU/1/99/128/005 6 Durchstechflaschen mit Pulver

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 5 MIO Pulver

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 5 Millionen I.E./ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 Millionen I.E./ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b und ergibt
10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b pro ml nach Zubereitung so wie empfohlen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen
Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
10 Durchstechflaschen mit Pulver, 10 Ampullen mit Lösungsmittel, 10 Injektionsspritzen, 20 Injektionsnadeln und 10 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/006 1 Durchstechflasche mit Pulver
EU/1/99/128/007 6 Durchstechflaschen mit Pulver
EU/1/99/128/008 10 Durchstechflaschen mit Pulver

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 10 MIO Pulver

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 Millionen I.E./ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche, Ampulle mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Viraferon
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 3 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
1 Einzeldosis-Durchstechflasche
1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer
12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen, 12 Injektionsnadeln und
12 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/009 1 Einzeldosis-Durchstechflasche
EU/1/99/128/010 1 Einzeldosis-Durchstechflasche 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
EU/1/99/128/011 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/128/012 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 3 MIO Lösung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 Millionen I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 5 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
1 Einzeldosis-Durchstechflasche
1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer
12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen, 12 Injektionsnadeln und
12 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/013 1 Einzeldosis-Durchstechflasche
EU/1/99/128/014 1 Einzeldosis-Durchstechflasche 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
EU/1/99/128/015 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/128/016 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 5 MIO Lösung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 Millionen I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 10 Millionen I.E/ml. Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Millionen I.E/ml. Injektionslösung
1 Einzeldosis-Durchstechflasche
1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer
12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen, 12 Injektionsnadeln und
12 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/017 1 Einzeldosis-Durchstechflasche
EU/1/99/128/018 1 Einzeldosis-Durchstechflasche 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
EU/1/99/128/019 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/128/020 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 10 MIO Lösung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 10 Millionen I.E. Injektionslösung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 Millionen I.E./1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 18 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 3 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/021 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche
EU/1/99/128/022 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
EU/1/99/128/023 2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/128/024 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 18 MIO Lösung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

18 Millionen I.E./3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 25 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 2,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

25 Millionen I.E./2,5 ml Injektionslösung
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/025 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche
EU/1/99/128/026 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
EU/1/99/128/027 2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/128/028 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 25 MIO Lösung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

25 Millionen I.E./2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 18 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 18 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

18 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/029 1 Pen
EU/1/99/128/030 2 Pens
EU/1/99/128/031 8 Pens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 18 MIO Pen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung des Pens

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 18 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

18 Millionen I.E./Pen

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 30 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 30 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/032 1 Pen
EU/1/99/128/033 2 Pens
EU/1/99/128/034 8 Pens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 30 MIO Pen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung des Pens

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 30 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 Millionen I.E./Pen

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viraferon 60 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 60 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/128/035 1 Pen
EU/1/99/128/036 2 Pens
EU/1/99/128/037 8 Pens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Viraferon 60 MIO Pen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikettierung des Pens

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Viraferon 60 Millionen I.E. Injektionslösung Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Millionen I.E./Pen

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 1 Million I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Viraferon
Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls empfehlen, Impfungen gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält humane Albumin-Lösung als Bestandteil. Für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Vorkehrungen getroffen, um Patienten vor übertragbaren Infektionen zu schützen. Diese beinhalten die sorgfältige Auswahl der Blut- und

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Plasma-Spender um sicherzustellen, dass diejenigen mit Infektionsrisiken ausgeschlossen werden und die Untersuchung jeder einzelnen Plasmaspende und der Plasmareserven auf Anzeichen für eine Virus/Infektion. Hersteller dieser Produkte schließen Herstellungsmethoden ein, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Vorkehrungen kann die potentielle Übertragung von Infektionen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Infektionsarten.

Es existieren keine Meldungen über Virusinfektionen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Ihrer Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Beleg für die verwendete Charge zu haben.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes ant. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):
Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann das nicht zubereitete Produkt außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 1 Million I.E./ml
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

– Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke 1 ml/Ampulle

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das weiße bis cremefarbige Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glas-Ampulle abgefüllt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Portugal

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflascheurchstechflasche Viraferon Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Lösungsmittel für Viraferon (Wasser für Injektionszwecke 1 ml);
- Eine 2 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche. Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, wo Sie die Dosis injizieren. Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf. Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand. Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet. Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab. Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.

Um die Viraferon-Lösung zuzubereiten, durchstechen Sie nun mit der Nadel den Gummistopfen der Viraferon-Durchstechflasche und plazieren die Nadelspitze sanft an der Glasinnenwand der Durchstechflasche, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
Injizieren Sie langsam das Lösungsmittel, wobei der Flüssigkeitsstrahl auf die Glasinnenwand zu richten ist, um das Entstehen von Luftblasen zu vermeiden. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl nicht auf das weiße Pulver am Boden der Durchstechflasche. Um den weißen Inhalt zu lösen, schwenken Sie die Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Spritze mit der Nadel in der Durchstechflasche belassen, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Sollten sich Luftblasen bilden, so warten Sie, bevor Sie Ihre Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen, bis sich die Lösung geklärt hat und alle Blasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen und verschwunden sind. Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Abmessen der Viraferon-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für eine Injektionszubereitung:
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie dabei die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist, entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob

Arzneimittel nicht länger zugelassen

sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die hergestellte Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 3 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Viraferon
Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls empfehlen, Impfungen gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält humane Albumin-Lösung als Bestandteil. Für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Vorkehrungen getroffen, um Patienten vor übertragbaren Infektionen zu schützen. Diese beinhalten die sorgfältige Auswahl der Blut- und

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Plasma-Spender um sicherzustellen, dass diejenigen mit Infektionsrisiken ausgeschlossen werden und die Untersuchung jeder einzelnen Plasmaspende und der Plasmareserven auf Anzeichen für eine Virus/Infektion. Hersteller dieser Produkte schließen Herstellungsmethoden ein, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Vorkehrungen kann die potentielle Übertragung von Infektionen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Infektionsarten.

Es existieren keine Meldungen über Virusinfektionen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Ihrer Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Beleg für die verwendete Charge zu haben.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):
Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann das nicht zubereitete Produkt außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 3 Millionen I.E./ml
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

– Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke 1 ml/Ampulle

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das weiße bis cremefarbige Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glas-Ampulle abgefüllt.

Viraferon ist in zwei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
- Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
- Packung mit 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Polska

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflascheurchstechflasche Viraferon Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Lösungsmittel für Viraferon (Wasser für Injektionszwecke 1 ml);
- Eine 2 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche. Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, wo Sie die Dosis injizieren. Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf. Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand. Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet. Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab. Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.

Um die Viraferon-Lösung zuzubereiten, durchstechen Sie nun mit der Nadel den Gummistopfen der Viraferon-Durchstechflasche und plazieren die Nadelspitze sanft an der Glasinnenwand der Durchstechflasche, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
Injizieren Sie langsam das Lösungsmittel, wobei der Flüssigkeitsstrahl auf die Glasinnenwand zu richten ist, um das Entstehen von Luftblasen zu vermeiden. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl nicht auf das weiße Pulver am Boden der Durchstechflasche. Um den weißen Inhalt zu lösen, schwenken Sie die Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Spritze mit der Nadel in der Durchstechflasche belassen, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Sollten sich Luftblasen bilden, so warten Sie, bevor Sie Ihre Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen, bis sich die Lösung geklärt hat und alle Blasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen und verschwunden sind. Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Abmessen der Viraferon-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für eine Injektionszubereitung:
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie dabei die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist, entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob

Arzneimittel nicht länger zugelassen

sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die hergestellte Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 5 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Viraferon
Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls empfehlen, Impfungen gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält humane Albumin-Lösung als Bestandteil. Für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Vorkehrungen getroffen, um Patienten vor übertragbaren Infektionen zu schützen. Diese beinhalten die sorgfältige Auswahl der Blut- und

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Plasma-Spender um sicherzustellen, dass diejenigen mit Infektionsrisiken ausgeschlossen werden und die Untersuchung jeder einzelnen Plasmaspende und der Plasmareserven auf Anzeichen für eine Virus/Infektion. Hersteller dieser Produkte schließen Herstellungsmethoden ein, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Vorkehrungen kann die potentielle Übertragung von Infektionen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Infektionsarten.

Es existieren keine Meldungen über Virusinfektionen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Ihrer Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Beleg für die verwendete Charge zu haben.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):
Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann das nicht zubereitete Produkt außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 5 Millionen I.E./ml
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

– Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke 1 ml/Ampulle

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das weiße bis cremefarbige Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glas-Ampulle abgefüllt.

Viraferon ist in zwei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
- Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
- Packung mit 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Polska

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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

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
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflascheurchstechflasche Viraferon Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Lösungsmittel für Viraferon (Wasser für Injektionszwecke 1 ml);
- Eine 2 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche. Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, wo Sie die Dosis injizieren. Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf. Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand. Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet. Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab. Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.

Um die Viraferon-Lösung zuzubereiten, durchstechen Sie nun mit der Nadel den Gummistopfen der Viraferon-Durchstechflasche und plazieren die Nadelspitze sanft an der Glasinnenwand der Durchstechflasche, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
Injizieren Sie langsam das Lösungsmittel, wobei der Flüssigkeitsstrahl auf die Glasinnenwand zu richten ist, um das Entstehen von Luftblasen zu vermeiden. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl nicht auf das weiße Pulver am Boden der Durchstechflasche. Um den weißen Inhalt zu lösen, schwenken Sie die Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Spritze mit der Nadel in der Durchstechflasche belassen, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Sollten sich Luftblasen bilden, so warten Sie, bevor Sie Ihre Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen, bis sich die Lösung geklärt hat und alle Blasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen und verschwunden sind. Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Abmessen der Viraferon-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für eine Injektionszubereitung:
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie dabei die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist, entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob

Arzneimittel nicht länger zugelassen

sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die hergestellte Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Viraferon
Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls empfehlen, Impfungen gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig/wiederholt humanes Plasma-Albumin erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält humane Albumin-Lösung als Bestandteil. Für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Vorkehrungen getroffen, um Patienten vor übertragbaren Infektionen zu schützen. Diese beinhalten die sorgfältige Auswahl der Blut- und

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Plasma-Spender um sicherzustellen, dass diejenigen mit Infektionsrisiken ausgeschlossen werden und die Untersuchung jeder einzelnen Plasmaspende und der Plasmareserven auf Anzeichen für eine Virus/Infektion. Hersteller dieser Produkte schließen Herstellungsmethoden ein, die Viren inaktivieren oder entfernen können. Trotz dieser Vorkehrungen kann die potentielle Übertragung von Infektionen nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus Blut oder Plasma gewonnene Arzneimittel verabreicht werden. Dies betrifft auch unbekannte oder neuartige Viren und andere Infektionsarten.

Es existieren keine Meldungen über Virusinfektionen durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs mittels bewährter Prozesse hergestellt wurde.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Ihrer Verabreichung von Viraferon, den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um einen Beleg für die verwendete Charge zu haben.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):
Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann das nicht zubereitete Produkt außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 4 Wochen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 4-Wochen-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 10 Millionen I.E./ml
- Die sonstigen Bestandteile sind Glycin, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O und Albuminlösung vom Menschen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

– Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke 1 ml/Ampulle

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße bis cremefarbige Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glas-Ampulle abgefüllt.

Viraferon ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
- Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
- Packung mit 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke
- Packung mit 10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke, 10 Injektionsspritzen, 20 Injektionsnadeln und 10 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

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 Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflascheurchstechflasche Viraferon Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Lösungsmittel für Viraferon (Wasser für Injektionszwecke 1 ml);
- Eine 2 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von Viraferon, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Entfernen Sie die Schutzkappe von der Viraferon-Durchstechflascheurchstechflasche. Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, wo Sie die Dosis injizieren. Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf. Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand. Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet. Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab. Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.

Um die Viraferon-Lösung zuzubereiten, durchstechen Sie nun mit der Nadel den Gummistopfen der Viraferon-Durchstechflasche und plazieren die Nadelspitze sanft an der Glasinnenwand der Durchstechflasche, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
Injizieren Sie langsam das Lösungsmittel, wobei der Flüssigkeitsstrahl auf die Glasinnenwand zu richten ist, um das Entstehen von Luftblasen zu vermeiden. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl nicht auf das weiße Pulver am Boden der Durchstechflasche. Um den weißen Inhalt zu lösen, schwenken Sie die Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Spritze mit der Nadel in der Durchstechflasche belassen, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln. Sollten sich Luftblasen bilden, so warten Sie, bevor Sie Ihre Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen, bis sich die Lösung geklärt hat und alle Blasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen und verschwunden sind. Die Lösung sollte unverzüglich nach der Herstellung benutzt werden. Falls sie nicht unverzüglich benutzt wird, muss sie bei einer Temperatur von 2 °C – 8°°C im Kühlschrank gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden.

Abmessen der Viraferon-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für eine Injektionszubereitung:
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie dabei die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist, entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob

Arzneimittel nicht länger zugelassen

sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die hergestellte Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 3 Millionen I.E. in einer Einzeldosis-Durchstechflasche
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt. Des Weiteren sind 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer beigepackt. Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen. Die Durchstechflaschen sind auch einzeln erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung;
- Eine 1 ml Spritze;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Abmessen der Viraferon-Dosis:
Entfernen Sie die Verschlußkappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlußkappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer.
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
Halten Sie die Viraferon-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite mit Ihren Händen zu berühren.
Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die Viraferon-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen.
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.
Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 5 Millionen I.E. in einer Einzeldosis-Durchstechflasche
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt. Des Weiteren sind 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer beigepackt. Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen. Die Durchstechflaschen sind auch einzeln erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung;
- Eine 1 ml Spritze;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Abmessen der Viraferon-Dosis:
Entfernen Sie die Verschlußkappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlußkappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer.
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
Halten Sie die Viraferon-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite mit Ihren Händen zu berühren.
Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die Viraferon-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen.
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.
Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 10 Millionen I.E./ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

Nicht verwendete Injektionslösung muss nach Entnahme der Dosis verworfen werden.
Das Arzneimittel darf nicht im Abwaser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maβnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 10 Millionen I.E. in einer Einzeldosis-Durchstechflasche
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt. Des Weiteren sind 1 Injektionsspritze, 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer beigepackt. Packungen mit 1, 6 oder 12 Durchstechflaschen. Die Durchstechflaschen sind auch einzeln erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung;
- Eine 2 ml Spritze;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Abmessen der Viraferon-Dosis:
Entfernen Sie die Verschlußkappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlußkappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer.
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
Halten Sie die Viraferon-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite mit Ihren Händen zu berühren.
Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die Viraferon-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen.
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.
Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2°C-8°C gelagert werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 18 Millionen I.E. in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Lösung enthält 6 Millionen I.E. Interferon alfa-2b

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

Viraferon ist in vier verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen
- Packung mit 12 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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: + 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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung;
- Eine 1 ml Spritze);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Abmessen der Viraferon-Dosis:
Entfernen Sie die Verschlußkappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlußkappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer.
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
Halten Sie die Viraferon-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite mit Ihren Händen zu berühren.
Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die Viraferon-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer Viraferon 18 Millionen I.E./3 ml Injektionslösung aufgezogen wird
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen.
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.
Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektionslösung
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschrankes bei bis zu 25°C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. Viraferon kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es verworfen werden.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2°C-8°C gelagert werden.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 25 Millionen I.E. in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Lösung enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

Viraferon ist in vier verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen
- Packung mit 12 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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: + 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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Vorbereitung:
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche Viraferon Injektionslösung;
- Eine 1 ml Spritze);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Abmessen der Viraferon-Dosis:
Entfernen Sie die Verschlußkappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlußkappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer.
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
Halten Sie die Viraferon-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite mit Ihren Händen zu berühren.
Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die Viraferon-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der Viraferon-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer Viraferon 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektionslösung aufgezogen wird
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung:
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45°bis 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen.
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.
Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 18 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25°C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 18 Millionen I.E./Pen
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Zylinderampulle aus Glas abgefüllt.
Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Viraferon ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
Viraferon, 18 Millionen I.E./Pen, Injektionslösung:
- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Einen Viraferon Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (liegt der Packung bei);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände. Verwenden Sie die in der Packung beigepackten Injektionsnadeln nur für Viraferon. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen braun und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.

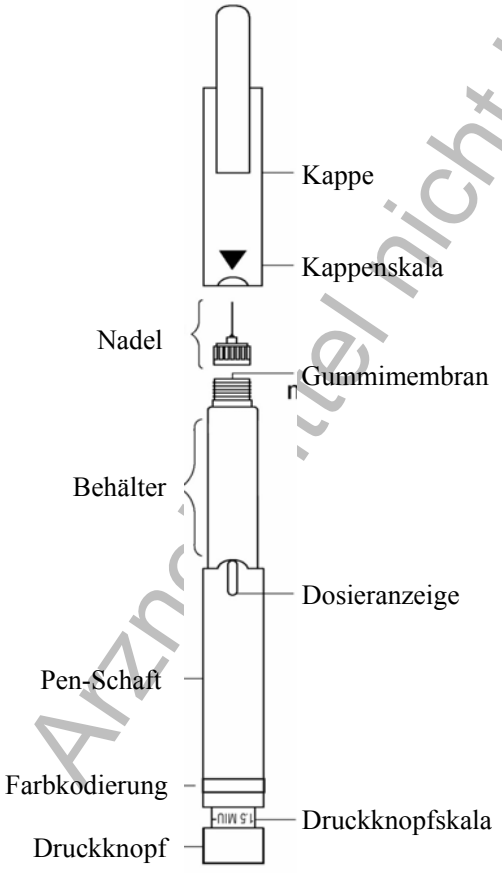

Abbildung A

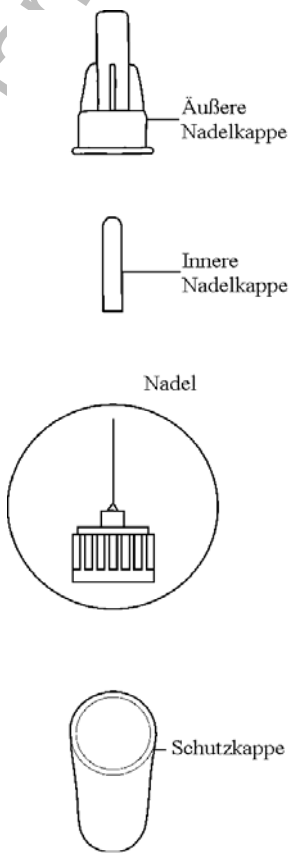

Abbildung B

Abmessen der Viraferon-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie, daß Viraferon Injektionslösung vor der Anwendung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

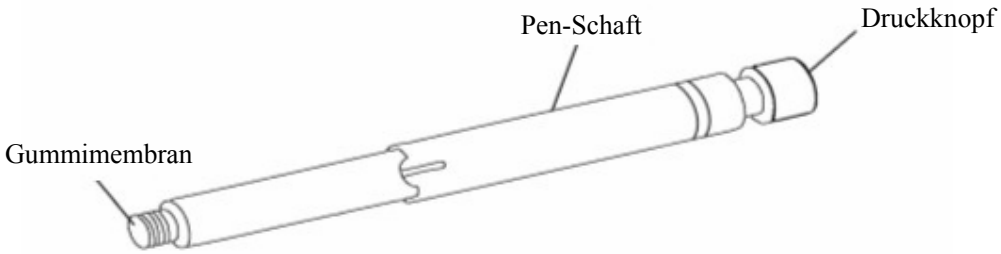

Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, daß nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

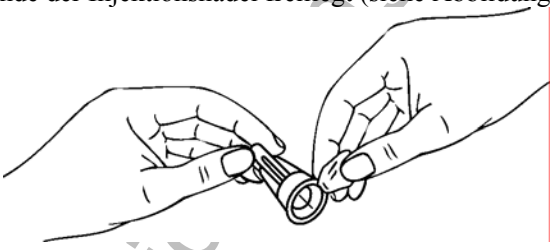

Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, daß das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

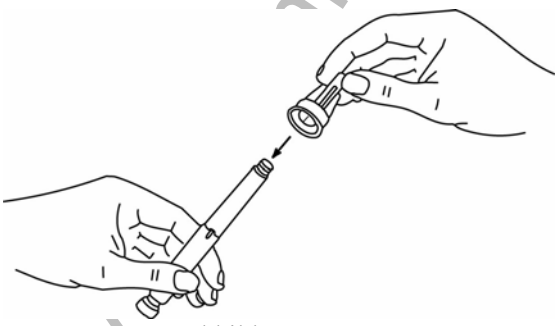

Abbildung E

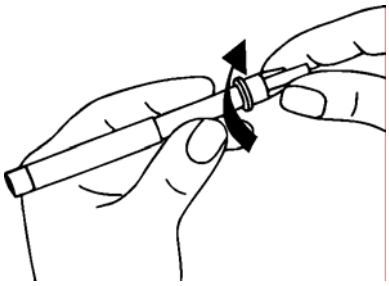

Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, daß nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

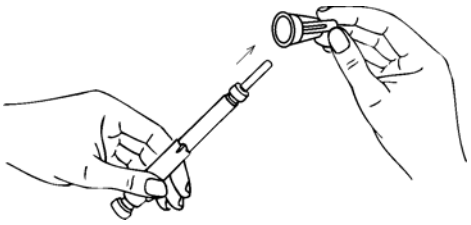

Abbildung G

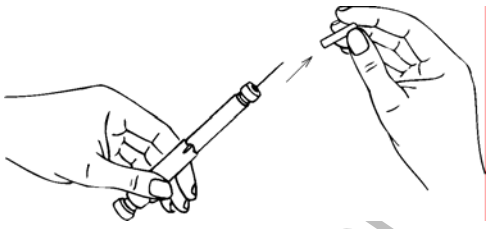

Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, daß alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

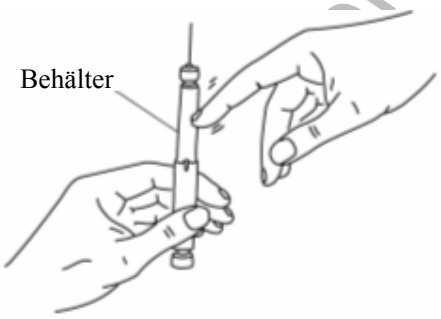

Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

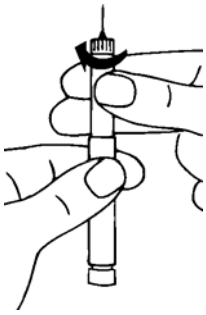

Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Viraferon Injektionslösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

Arzneimittel nicht zugelassen

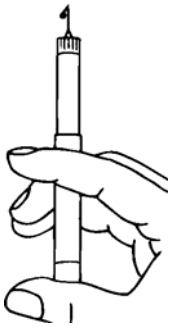

Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß.

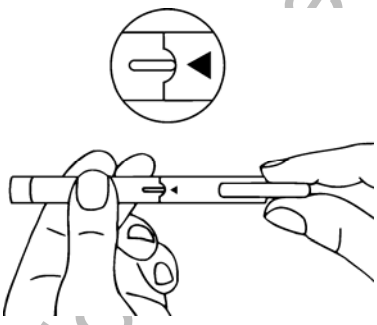

Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagerecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Arzneimittel nicht zur Verwendung zugelassen

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 18 Mio I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5maliges “Klicken”)	1,5
6maliges “Klicken”	1,8
7maliges “Klicken”	2,1
8maliges “Klicken”	2,4
9maliges “Klicken”	2,7
2 volle Umdrehungen (10maliges “Klicken”)	3
11maliges “Klicken”	3,3
12maliges “Klicken”	3,6
13maliges “Klicken”	3,9
14maliges “Klicken”	4,2
3 volle Umdrehungen (15maliges “Klicken”)	4,5
16maliges “Klicken”	4,8
17maliges “Klicken”	5,1
18maliges “Klicken”	5,4
19maliges “Klicken”	5,7
4 volle Umdrehungen (20maliges “Klicken”)	6

*4 volle Drehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

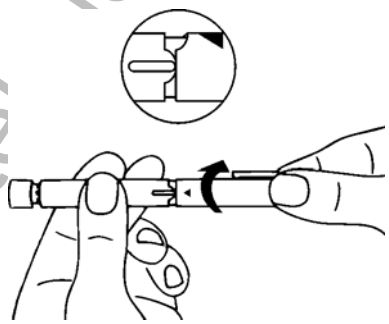

Abbildung M

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

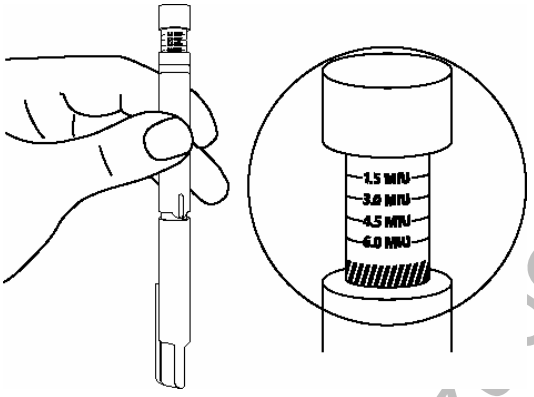

Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, daß das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

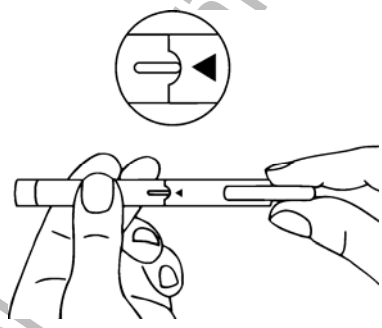

Abbildung O

Arzneimittel nicht zur Weitergabe zugelassen

<u>Injektion der Lösung</u>
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.
Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

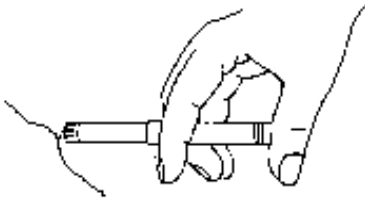

Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Viraferon Injektionslösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

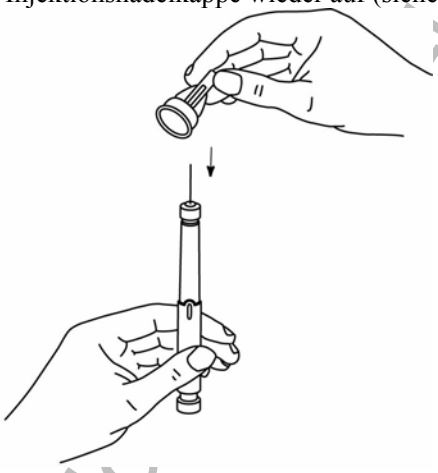

Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

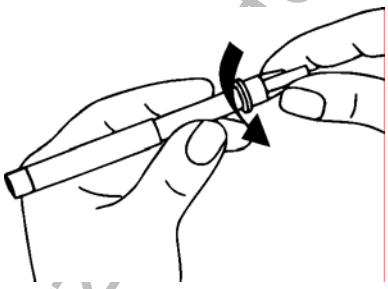

Abbildung R

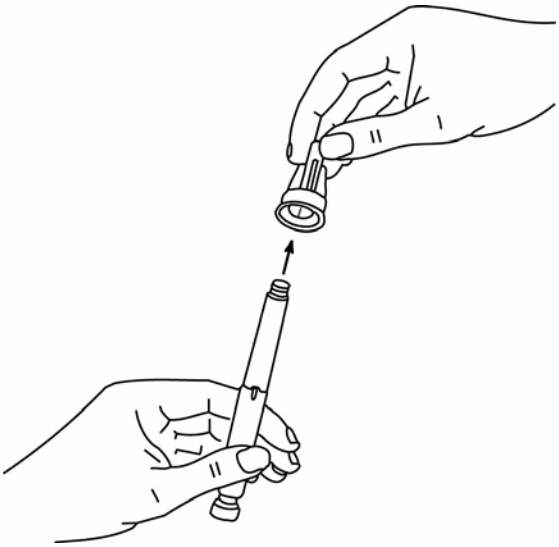

Abbildung S

Arzneimittel nicht zugelassen

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

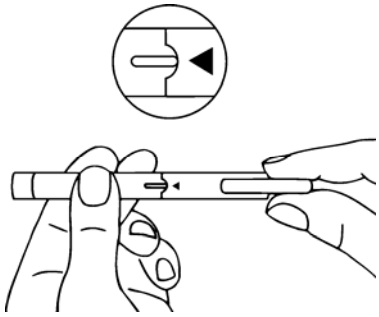

Abbildung T

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon 30 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25°C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 30 Millionen I.E./Pen
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Zylinderampulle aus Glas abgefüllt.
Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Viraferon ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
Viraferon, 30 Millionen I.E./Pen, Injektionslösung:
- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Vorbereitung
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Einen Viraferon Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (liegt der Packung bei);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände. Verwenden Sie die in der Packung beigepackten Injektionsnadeln nur für Viraferon. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen blau und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.

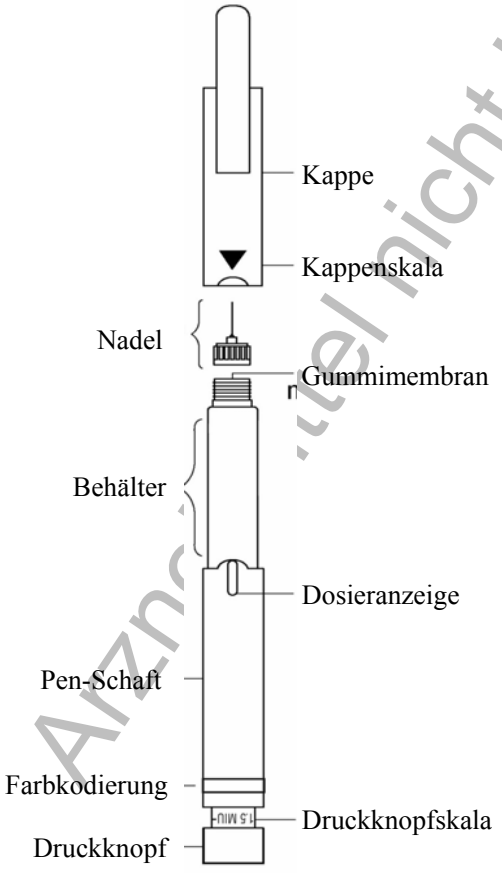

Abbildung A

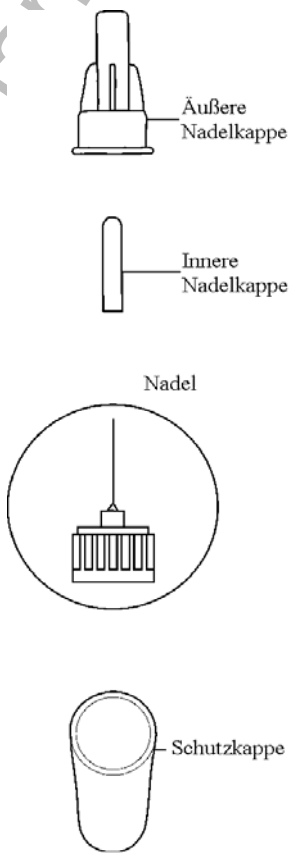

Abbildung B

Abmessen der Viraferon-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie, daß Viraferon Injektionslösung vor der Anwendung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

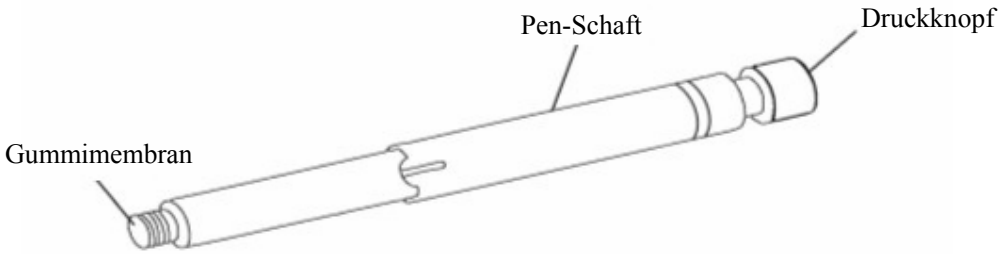

Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, daß nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

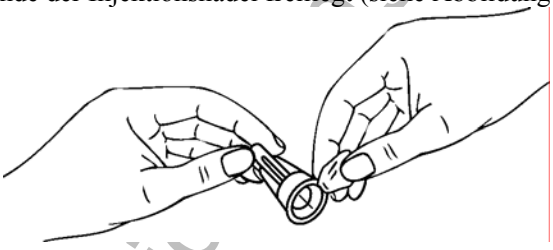

Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, daß das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

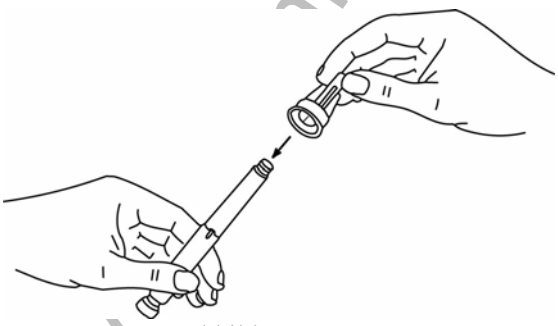

Abbildung E

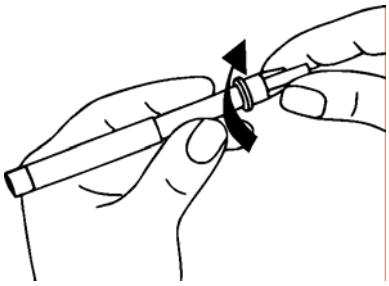

Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, daß nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

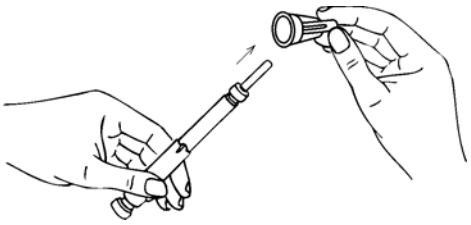

Abbildung G

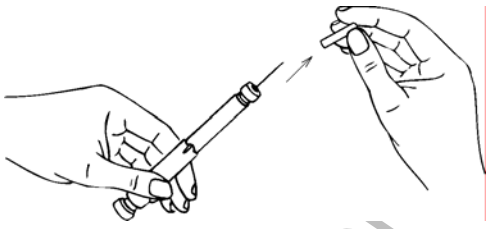

Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, daß alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

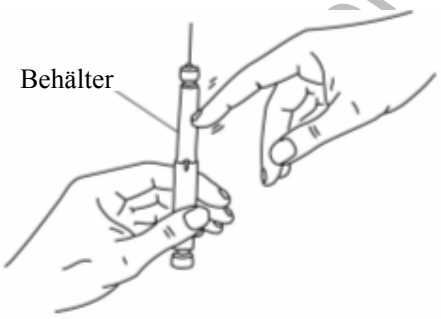

Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

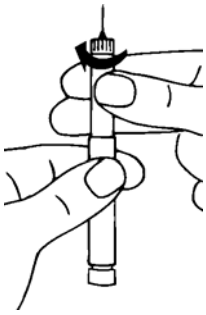

Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Viraferon Injektionslösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

Arzneimittel nicht zugelassen

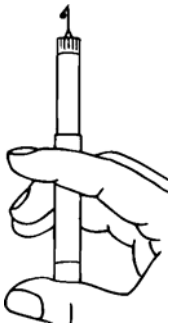

Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß.

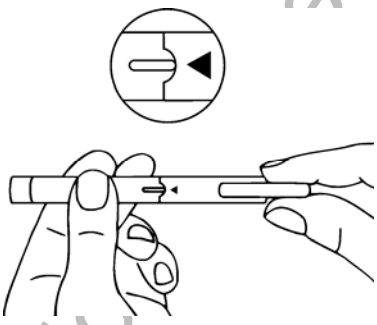

Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagerecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Arzneimittel nicht zugelassen

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 25 Mio I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5maliges “Klicken”)	2,5
6maliges “Klicken”	3
7maliges “Klicken”	3,5
8maliges “Klicken”	4
9maliges “Klicken”	4,5
2 volle Umdrehungen (10maliges “Klicken”)	5
11maliges “Klicken”	5,5
12maliges “Klicken”	6
13maliges “Klicken”	6,5
14maliges “Klicken”	7
3 volle Umdrehungen (15maliges “Klicken”)	7,5
16maliges “Klicken”	8
17maliges “Klicken”	8,5
18maliges “Klicken”	9
19maliges “Klicken”	9,5
4 volle Umdrehungen (20maliges “Klicken”)	10

*4 volle Drehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

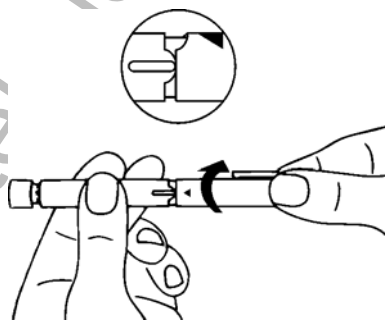

Abbildung M

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

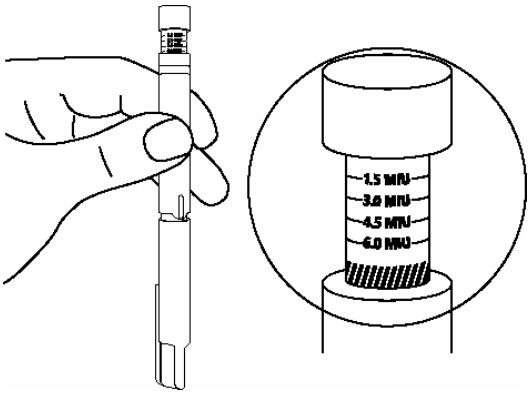

Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, daß das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

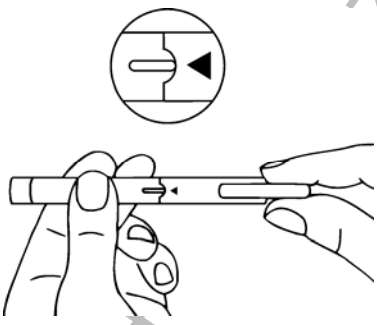

Abbildung O

<u>Injektion der Lösung</u>
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.
Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Arzneimittel nicht zugelassen

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

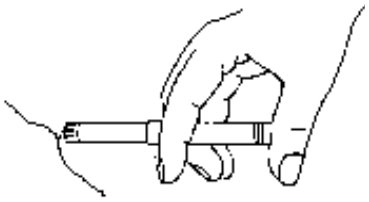

Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Viraferon Injektionslösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

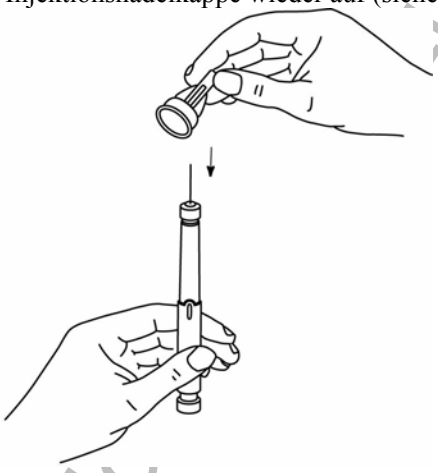

Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

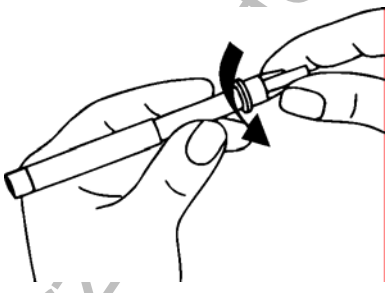

Abbildung R

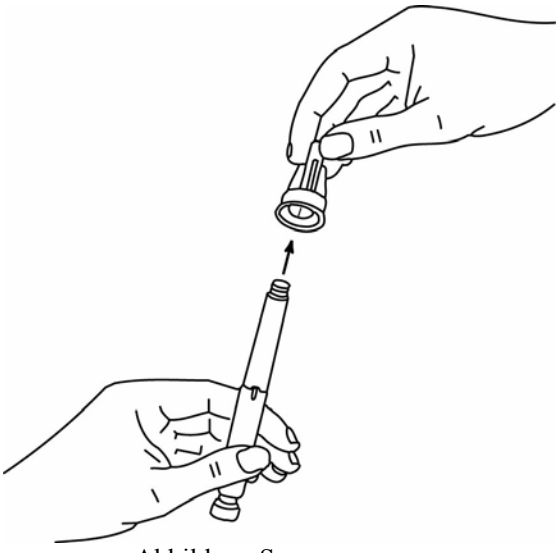

Abbildung S

Arzneimittel nicht mehr zugelassen

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

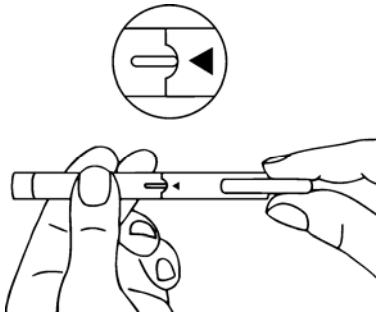

Abbildung T

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Viraferon, 60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen
Interferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viraferon und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Viraferon beachten?
3. Wie ist Viraferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viraferon aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRAFERON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Viraferon (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Viraferon wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von chronischen Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

Viraferon wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VIRAFERON BEACHTEN?

Viraferon darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile von Viraferon sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.

Kinder und Jugendliche:
- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z.B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Viraferon ist erforderlich,
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Schwangerschaft).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- wenn bei Ihnen schwere Beeinträchtigungen des Nervensystems oder Geistesstörungen aufgetreten sind. Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe "Viraferon darf nicht angewendet werden").
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.) während der Behandlung mit Viraferon entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der Viraferon-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie Viraferon erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z.B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden, siehe bitte **Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln.**
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Viraferon und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Viraferon und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Während der 1-jährigen Behandlung war das Wachstum vieler Kinder eingeschränkt und die Gewichtszunahme erfolgte nicht wie erwartet. Während der 6 Monate nach Behandlungsende bildeten sich diese Störungen jedoch im Allgemeinen wieder zurück, obwohl einige Kinder nicht ihre vorherige Wachstumsrate innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsabschluss erreichten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

Bei Anwendung von Viraferon mit anderen Arzneimitteln
Viraferon kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch

Arzneimittel nicht länger zugelassen

wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, solange Sie mit Viraferon behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Viraferon und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberversagen erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer Viraferon und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Viraferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Während der Behandlung mit Viraferon wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Wenn Viraferon in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann.
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie und Ihr Partner müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie und Ihre Partnerin müssen beide während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Viraferon kein Kind stillen. In der Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

3. WIE IST VIRAFERON ANZUWENDEN?

Ihr Arzt hat Viraferon speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von Viraferon entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich Viraferon selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: : *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m^2 3mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für Viraferon alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen Viraferon in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Viraferon zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:
Viraferon wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass Viraferon mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN am Ende der Gebrauchsinformation).

Die Viraferon-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Viraferon wird dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z.B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie Viraferon immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel solange, wie es verordnet wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Viraferon angewendet haben, als Sie sollten
Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Anwendung von Viraferon vergessen haben
Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Viraferon in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viraferon Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

Im Rahmen einer Behandlung mit Viraferon allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Pädiatrische Anwendung: Kinder neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Viraferon und Ribavirin, Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie Viraferon nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.

Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf Viraferon zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl der Leukozyten (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff mit sich tragen) und Ihre Thrombozyten (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben.

Zu Beginn der Behandlung verursacht Viraferon gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 10 Patienten):

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

Häufig berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 von 100 Patienten, jedoch weniger als 1 von 10 Patienten):
Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hautausschlag, Menstruationsstörungen, verminderte Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes Simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), dünner Stuhl, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, hohe Kälteempfindlichkeit der Finger und Zehen, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

Selten berichtete Nebenwirkungen (mindestens 1 unter 10.000 Patienten, jedoch weniger als 1 unter 1.000 Patienten):
Lungenentzündung.

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen (weniger als 1 von 10.000 Patienten):
Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.
Über folgende Fälle wurde berichtet, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt: Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, Angioödemen (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Zusätzlich wurde über das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift) bei der Anwendung von Viraferon berichtet.

Andere Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind, können ebenso bei manchen Patienten auftreten. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VIRAFERON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muß anschließend weggeworfen werden. Im Falle, daß der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25°C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Sie dürfen Viraferon nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von Viraferon bemerken.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viraferon enthält

- Der Wirkstoff ist rekombinantes Interferon alfa-2b, 60 Millionen I.E./Pen
- Die sonstigen Bestandteile sind Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Viraferon aussieht und Inhalt der Packung

Viraferon wird angeboten als Injektionslösung.
Die klare und farblose Lösung ist in einer Zylinderampulle aus Glas abgefüllt.
Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Viraferon ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:
Viraferon, 60 Millionen I.E./Pen, Injektionslösung:
- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgien

Hersteller:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

WIE SIE VIRAFERON SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie Viraferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion von Viraferon vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

<u>Vorbereitung</u>
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Einen Viraferon Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (liegt der Packung bei);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände. Verwenden Sie die in der Packung beigepackten Injektionsnadeln nur für Viraferon. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen pink und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.

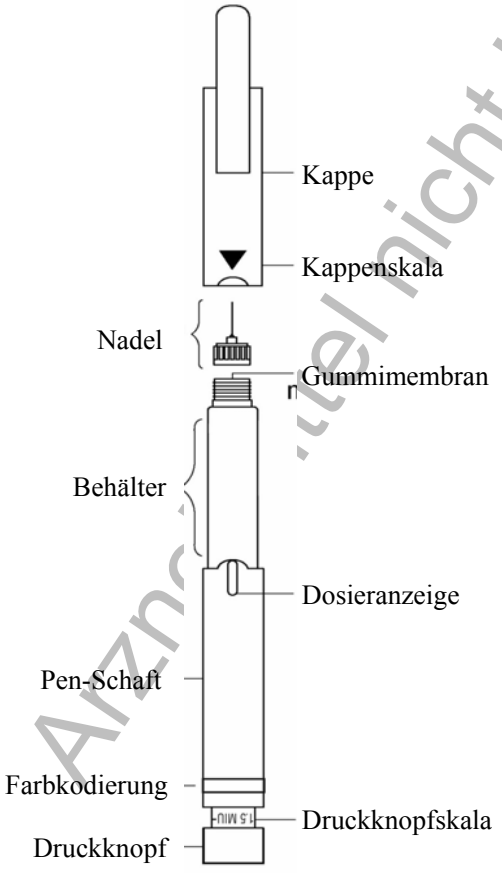

Abbildung A

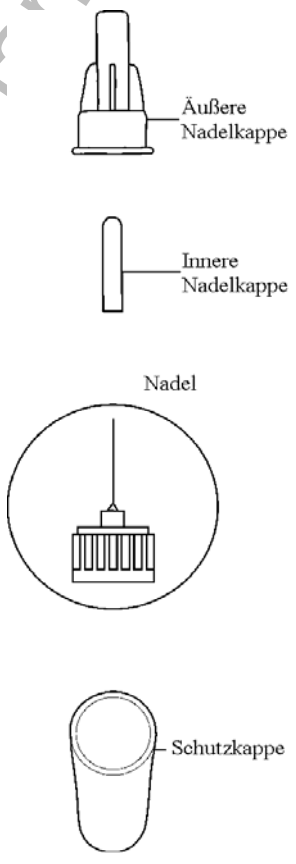

Abbildung B

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abmessen der Viraferon-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie, daß Viraferon Injektionslösung vor der Anwendung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

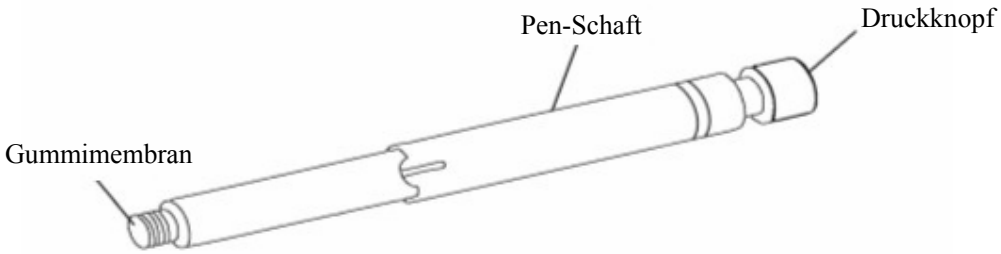

Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, daß nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

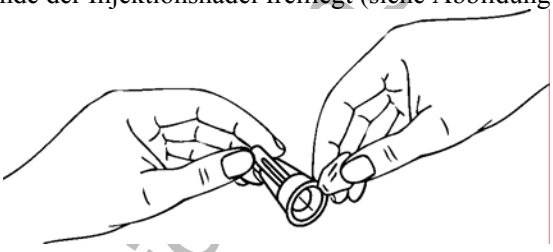

Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, daß das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

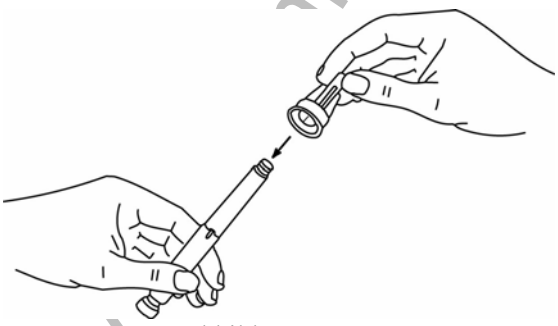

Abbildung E

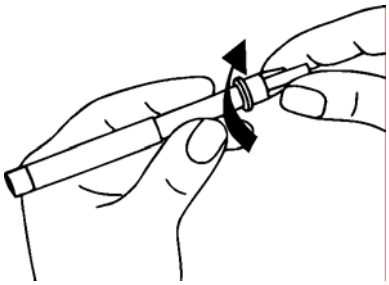

Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, daß nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

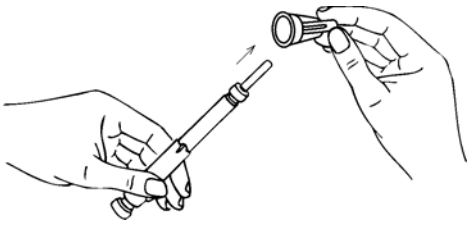

Abbildung G

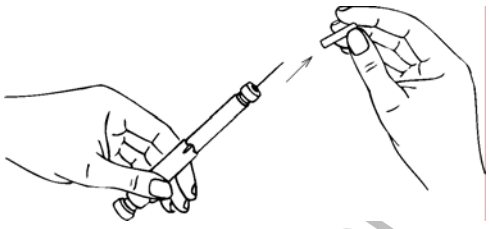

Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, daß alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

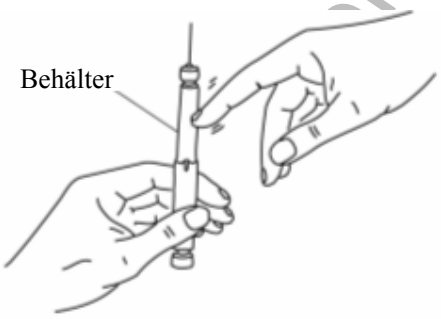

Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

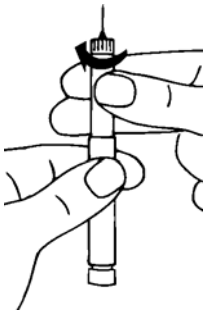

Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Viraferon Injektionslösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

Arzneimittel nicht zugelassen

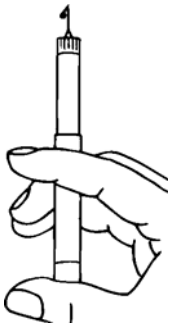

Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Viraferon Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß.

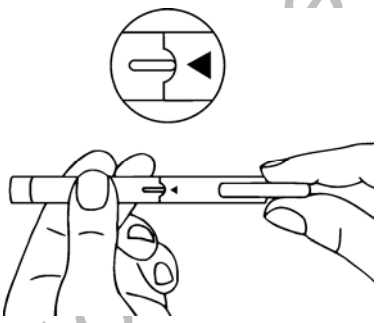

Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagerecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Arzneimittel nicht zugelassen

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit Viraferon, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 60 Mio I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5maliges “Klicken”)	5
6maliges “Klicken”	6
7maliges “Klicken”	7
8maliges “Klicken”	8
9maliges “Klicken”	9
2 volle Umdrehungen (10maliges “Klicken”)	10
11maliges “Klicken”	11
12maliges “Klicken”	12
13maliges “Klicken”	13
14maliges “Klicken”	14
3 volle Umdrehungen (15maliges “Klicken”)	15
16maliges “Klicken”	16
17maliges “Klicken”	17
18maliges “Klicken”	18
19maliges “Klicken”	19
4 volle Umdrehungen (20maliges “Klicken”)	20

*4 volle Drehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

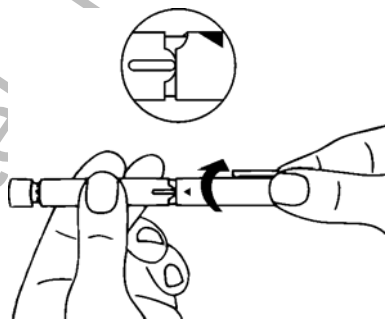

Abbildung M

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

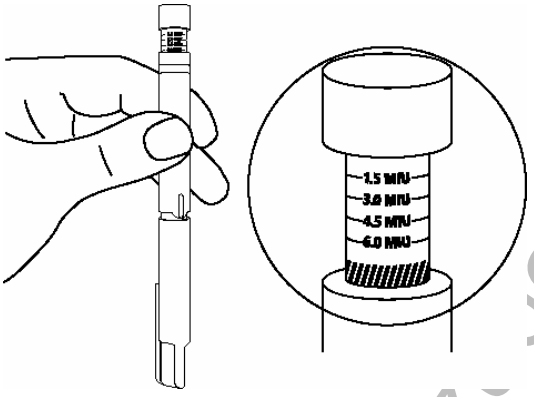

Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, daß das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

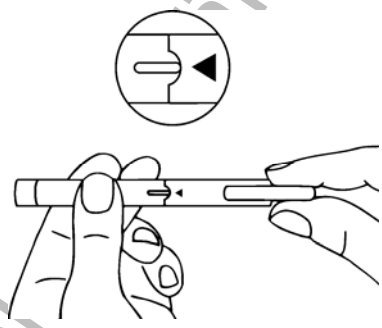

Abbildung O

<u>Injektion der Lösung</u>
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion gemacht werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.
Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

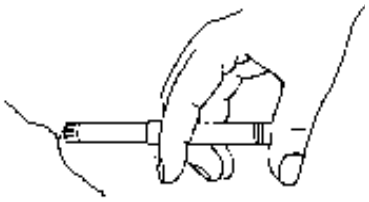

Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Viraferon Injektionslösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

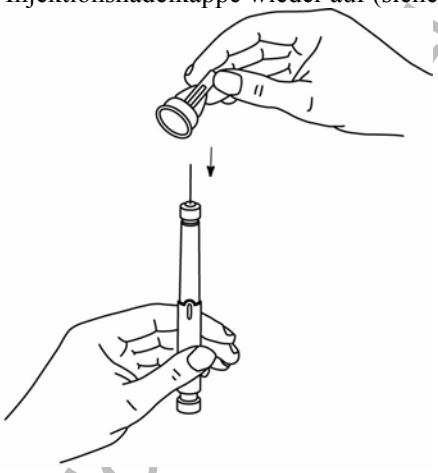

Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

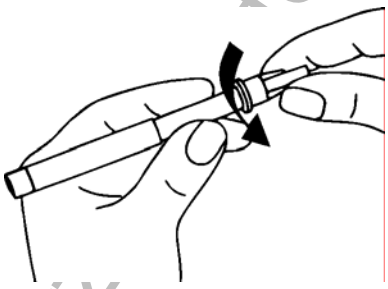

Abbildung R

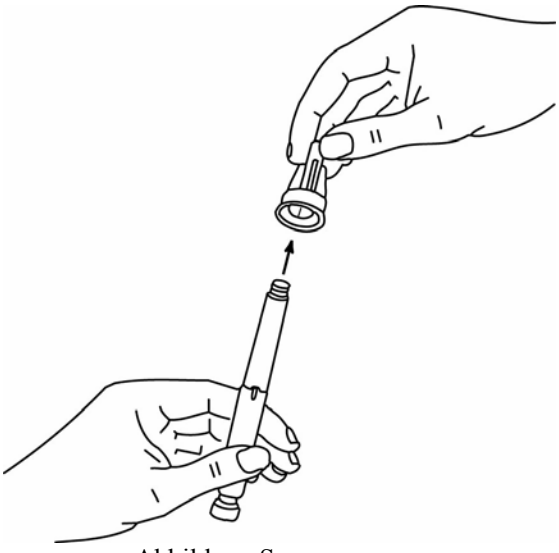

Abbildung S

Arzneimittel nicht zugelassen

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muß, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

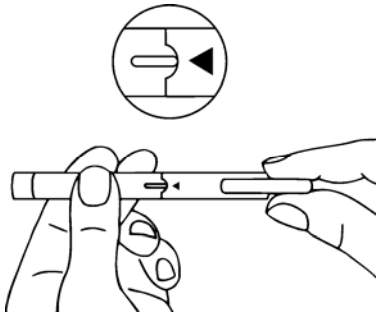

Abbildung T

Arzneimittel nicht länger zugelassen