

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 εκατομμύριο ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E.coli*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 1 εκατομμύριο ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκού έως λευκωπού χρώματος σκόνη.

Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεόμενη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητά του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, αρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Κατάλληλος εμβολιασμός (ηπατίτιδα A και B) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε σταθερή/επαναλαμβανόμενη λήψη αλβουμίνης προερχόμενης από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνήθη μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που οφείλονται στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευαζομένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή των δοτών, έλεγχο μεμονωμένων δωρεών και συλλογών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και την συμπερίληψη αποτελεσματικών σταδίων παρασκευής για την αδρανοποίηση/απάλοιψη των ιών. Παρ'όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασθέντα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοιμωξιογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς και άλλα παθογόνα.

Δεν υπάρχουν αναφορές μετάδοσης ιών με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που χορηγείται Viraferon σε έναν ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος για να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυαμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να

διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές

εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αρίθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπέρουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τίγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Υπέρταση

Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Πολύ σπάνιες:	
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη
Συχνές:	Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Συχνουρία
Πολύ σπάνιες:	Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
Συχνές:	Άλγος της θέσης ένεσης
Πολύ σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Για ασφάλεια σε σχέση με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη,

	μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάψεις, ωχρότητα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κοιλιακή διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία,

ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της κατάστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειονότητα των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχορήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/ εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

2, 3						

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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.

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Virafeon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Virafeon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Virafeon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %].

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Virafeon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5	Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία
	Virafeon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα

Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο

αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, αποδείχθηκε ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιόγωνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του Rebetal αν το Virafeon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη,
Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.

Διαλύτης: νερό για ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: Συνιστάται μία άμεση χρήση. Ωστόσο, κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί ή/και προκειμένου να διευκολυνθεί η χρήση του προϊόντος από περιπατητικούς ασθενείς, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 1 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι, με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο), και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου Ι) με 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασίες του 1.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Ανασύσταση του Viraferon, κόνις για ενέσιμο διάλυμα, για παρεντερική χορήγηση:

Το Viraferon διατίθεται ως σκόνη σε περιεκτικότητες των 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml για χρήση μεμονωμένης δόσης. Τα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με 1 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα είναι ισοτονικά για παρεντερική χορήγηση.

Κατάλληλες προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης για την αποφυγή μικροβιακής μόλυνσης (αναφερθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και μία βελόνη σύριγγας, ενέστε 1 ml νερό για ενέσεις μέσα στο φιαλίδιο του Viraferon. Ανακινήστε ήπια ώστε να επιτύχετε την πλήρη διάλυση της σκόνης. Η κατάλληλη δόση μπορεί να αναρροφηθεί με μία στείρα σύριγγα ένεσης και να ενεθεί.

Όπως για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και μεταβολές του χρώματος. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E.coli*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκού έως λευκωπού χρώματος σκόνη.

Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, αρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμένουστος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Κατάλληλος εμβολιασμός (ηπατίτιδα A και B) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε σταθερή/επαναλαμβανόμενη λήψη αλβουμίνης προερχόμενης από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνήθη μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που οφείλονται στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευαζομένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή των δοτών, έλεγχο μεμονωμένων δωρεών και συλλογών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και την συμπερίληψη αποτελεσματικών σταδίων παρασκευής για την αδρανοποίηση/απόλυση των ιών. Παρ'όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασθέντα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοιμωξιογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς και άλλα παθογόνα.

Δεν υπάρχουν αναφορές μετάδοσης ιών με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που χορηγείται Viraferon σε έναν ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος για να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυαμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλα 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογνώντους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναμίας. Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παράγραφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλειες ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλειες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να

χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο

	Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*

Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη
Συχνές:	Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδωβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία
Πολύ σπάνιες:	Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
Συχνές:	Άλγος της θέσης ένεσης
Πολύ σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής

της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κθάαρσης της DNAp του ιού.

Για ασφάλεια σε σχέση με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη,	

κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια. πταρμός

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, ή βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχορήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/198-580

Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/ εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Λεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξαμηνια παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ικική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Εκτροφή παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη,
Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης.

Διαλύτης: νερό για ενέσεις

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: Συνιστάται μία άμεση χρήση. Ωστόσο, κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί ή/και προκειμένου να διευκολυνθεί η χρήση του προϊόντος από περιπατητικούς ασθενείς, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 3 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο), και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I) με 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασίες του 1

ή

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 3 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο), και 1 ml νερού για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I) Συσκευασίες των 6 Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Ανασύσταση του Viraferon, κόνις για ενέσιμο διάλυμα, για παρεντερική χορήγηση:

Το Viraferon διατίθεται ως σκόνη σε περιεκτικότητες των 3 εκατομμυρίων ΔΜ/ml για χρήση μεμονωμένης δόσης. Τα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με 1 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα είναι ισοτονικά για παρεντερική χορήγηση.

Κατάλληλες προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης για την αποφυγή μικροβιακής μόλυνσης (αναφερθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και μία βελόνη σύριγγας, ενέστε 1 ml νερό για ενέσεις μέσα στο φιαλίδιο του Viraferon. Ανακινήστε ήπια ώστε να επιτύχετε την πλήρη διάλυση της σκόνης. Η κατάλληλη δόση μπορεί να αναρροφηθεί με μία στείρα σύριγγα ένεσης και να ενεθεί.

Όπως για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και μεταβολές του χρώματος. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E.coli*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκού έως λευκωπού χρώματος σκόνη.
Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, αρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμένου πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονιέται για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Κατάλληλος εμβολιασμός (ηπατίτιδα A και B) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε σταθερή/επαναλαμβανόμενη λήψη αλβουμίνης προερχόμενης από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνήθη μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που οφείλονται στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευαζομένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή των δοτών, έλεγχο μεμονωμένων δωρεών και συλλογών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και την συμπερίληψη αποτελεσματικών σταδίων παρασκευής για την αδρανοποίηση/απόλυση των ιών. Παρ'όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασθέντα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοιμωξιογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς και άλλα παθογόνα.

Δεν υπάρχουν αναφορές μετάδοσης ιών με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που χορηγείται Viraferon σε έναν ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος για να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυαμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλα 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογνώντους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας. Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παράγραφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης αλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλειες ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλειες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να

χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο

	Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*

Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη
Συχνές:	Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδωβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία
Πολύ σπάνιες:	Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
Συχνές:	Άλγος της θέσης ένεσης
Πολύ σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής

της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κθάαρσης της DNAp του ιού.

Για ασφάλεια σε σχέση με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη,	

κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάψεις, ωχρότητα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κοιλιακή διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία,

ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της κατάστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλυσού πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειονότητα των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχορήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/ εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

2, 3						

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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.

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %].

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξαμήνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5	Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα

Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις

και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιόγona αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του Rebetal αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη,
Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.

Διαλύτης: νερό για ενέσεις

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: Συνιστάται μία άμεση χρήση. Ωστόσο, κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί ή/και προκειμένου να διευκολυνθεί η χρήση του προϊόντος από περιπατητικούς ασθενείς, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 5 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),

και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I)

με 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού.

Συσκευασίες του 1

ή

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 5 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),

και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I)

Συσκευασίες των 6

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Ανασύσταση του Viraferon, κόνις για ενέσιμο διάλυμα, για παρεντερική χορήγηση:

Το Viraferon διατίθεται ως σκόνη σε περιεκτικότητες των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/ml για χρήση μεμονωμένης δόσης. Τα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με 1 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα είναι ισοτονικά για παρεντερική χορήγηση.

Κατάλληλες προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης για την αποφυγή μικροβιακής μόλυνσης (αναφερθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και μία βελόνη σύριγγας, ενέστε 1 ml νερό για ενέσεις μέσα στο φιαλίδιο του Viraferon. Ανακινήστε ήπια ώστε να επιτύχετε την πλήρη διάλυση της σκόνης. Η κατάλληλη δόση μπορεί να αναρροφηθεί με μία στείρα σύριγγα ένεσης και να ενεθεί.

Όπως για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και μεταβολές του χρώματος. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E.coli*.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκού έως λευκωπού χρώματος σκόνη.

Διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, αρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Κατάλληλος εμβολιασμός (ηπατίτιδα A και B) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε σταθερή/επαναλαμβανόμενη λήψη αλβουμίνης προερχόμενης από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνήθη μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που οφείλονται στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευαζομένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή των δοτών, έλεγχο μεμονωμένων δωρεών και συλλογών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και την συμπερίληψη αποτελεσματικών σταδίων παρασκευής για την αδρανοποίηση/απόλυση των ιών. Παρ'όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασθέντα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοιμωξιογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς και άλλα παθογόνα.

Δεν υπάρχουν αναφορές μετάδοσης ιών με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που χορηγείται Viraferon σε έναν ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος για να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυαμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλα 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογνώντους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναμίας. Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παράγραφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλειες ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλειες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να

χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο

	Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*

Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη
Συχνές:	Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδωβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία
Πολύ σπάνιες:	Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
Συχνές:	Άλγος της θέσης ένεσης
Πολύ σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής

της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κθάαρσης της DNAp του ιού.

Για ασφάλεια σε σχέση με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη,	

κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος [§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια. πταρμός

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχας, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχορήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/198-580

Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/ εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Λεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξαμηνια παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ικική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απέδειχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Εκτροφή παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη,
Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης.

Διαλύτης: νερό για ενέσεις

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: Συνιστάται μία άμεση χρήση. Ωστόσο, κατά τη χρήση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί ή/και προκειμένου να διευκολυνθεί η χρήση του προϊόντος από περιπατητικούς ασθενείς, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 10 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο), και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I) με 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασίες του 1 και των 10

ή

24 mg κόνεως (που αντιστοιχούν σε 10 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (βουτυλ-ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο), και 1 ml νερό για ενέσεις σε μία φύσιγγα (γυαλί τύπου I). Συσκευασίες των 6. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Ανασύσταση του Viraferon, κόνις για ενέσιμο διάλυμα, για παρεντερική χορήγηση:

Το Viraferon διατίθεται ως σκόνη σε περιεκτικότητες των 10 εκατομμυρίων ΔΜ/ml για χρήση μεμονωμένης δόσης. Τα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με 1 ml αποστειρωμένου νερού για ενέσεις. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα είναι ισοτονικά για παρεντερική χορήγηση.

Κατάλληλες προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ανασύστασης για την αποφυγή μικροβιακής μόλυνσης (αναφερθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη σύριγγα ένεσης και μία βελόνη σύριγγας, ενέστε 1 ml νερό για ενέσεις μέσα στο φιαλίδιο του Viraferon. Ανακινήστε ήπια ώστε να επιτύχετε την πλήρη διάλυση της σκόνης. Η κατάλληλη δόση μπορεί να αναρροφηθεί με μία στείρα σύριγγα ένεσης και να ενεθεί.

Όπως για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, ελέγξτε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και μεταβολές του χρώματος. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ενα φιαλίδιο του Viraferon ενέσιμο διάλυμα, φιαλίδιο μίας δόσης, περιέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 0,5 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεόμενη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά

την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3-MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν

έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Όποιος ασθενής παραπονέται για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και εφήβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι εφήβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για

περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), νύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]

Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συναίσθησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα,

Πολύ σπάνιες:	ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κόλπικη διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνοκάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή

	ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Virafeon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι

412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για

να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και

30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό γιά ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 3 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).
Συσκευασίες του 1

ή

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 3 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού.

Συσκευασίες του 1, των 6 ή των 12.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon ενέσιμο διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μία στείρα σύριγγα ένεσης.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ενα φιαλίδιο του Viraferon ενέσιμο διάλυμα, φιαλίδιο μίας δόσης, περιέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 0,5 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά

την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3-MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέρους πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν

έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Όποιος ασθενής παραπονέθει για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαιτέρως σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και εφήβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι εφήβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για

περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), νύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]

Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συναίσθησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα,

Πολύ σπάνιες:	ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κόλπικη διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνοκάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή

	ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Virafeon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι

412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για

να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και

30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό για ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 5 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),
Συσκευασίες του 1

ή

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 5 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),
με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού.
Συσκευασίες του 1, των 6 ή των 12.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon ενέσιμο διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μία στείρα σύριγγα ένεσης.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του Viraferon ενέσιμο διάλυμα, φιαλίδιο μίας δόσης, περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 1 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεόμενη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά

την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3-MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν

έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Όποιος ασθενής παραπονέται για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και εφήβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι εφήβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για

περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), νύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]

Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συναίσθησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα,

Πολύ σπάνιες:	ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κόλπικη διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή

	ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Virafeon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν $\geq 80\%$ της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν $< 80\%$ της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο ≤ 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/ εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800- 1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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.

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %].

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/μ² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ικτή δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100×10^6 ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Εκτροφή παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαίμινο τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό γιά ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 10 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),
Συσκευασίες του 1

ή

1 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 10 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),
με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού.
Συσκευασίες του 1, των 6 ή των 12
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon ενέσιμο διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μία στείρα σύριγγα ένεσης.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle

B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ενα φιαλίδιο του Viraferon ενέσιμο διάλυμα, φιαλίδιο πολλαπλής δόσης, περιέχει 18 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 3 ml διαλύματος.

Ενα ml διαλύματος περιέχει 6 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητά του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, αρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Εχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από

84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη

Σπάνιες: Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Μη γνωστές:	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία
Συχνές:	Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης
Πολύ σπάνιες:	Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια
Μη γνωστές:	Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές:	Όραση θαμπή
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες:	Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές:	Τλιγγος, εμβοές
Πολύ σπάνιες:	Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία
Μη γνωστές:	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Υπέρταση
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του	

υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνθημα, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμόξ
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχων, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Virafeon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι

412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για

να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και

30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό γιά ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 28 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 18 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Συσκευασίες του 1, των 2 ή των 12

ή

3 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 18 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),

με 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού.

Συσκευασίες του 1

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon ενέσιμο διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μία στείρα σύριγγα ένεσης.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/022

EU/1/99/128/022

EU/1/99/128/023

EU/1/99/128/024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ενα φιαλίδιο του Viraferon ενέσιμο διάλυμα, φιαλίδιο πολλαπλής δόσης, περιέχει 25 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας, με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 2,5 ml διαλύματος.

Ενα ml διαλύματος περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι

ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο

εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

Το Viraferon μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέλλοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα,

συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Όποιος ασθενής παραπονέθει για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαιτέρως σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωμάτωσης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από 84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για

περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφοδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), νύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]

Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συναίσθησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθματοειδές, έκζεμα,

Πολύ σπάνιες:	ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κόλπικη διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθρελάτης, λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνοκάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή

	ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστικότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστικότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστικότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Virafeon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχάνόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/198-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι

412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για

να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντίστοιχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και

30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό γιά ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 28 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μία περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μία νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 25 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Συσκευασίες του 1, των 2 ή των 12

ή

2,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 25 MIU) σε ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I), με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μία κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο),

με 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού.

Συσκευασίες του 1

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon ενέσιμο διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μία στείρα σύριγγα ένεσης.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φυσιγγίο περιέχει 18 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 1,2 ml.

Ένα ml περιέχει 15 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 18 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 1,5 έως 6 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 1,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Οι συσκευασίες πολλαπλών δόσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από τον ίδιο ασθενή.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέρους πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονιέται για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από

84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη

Σπάνιες: Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Μη γνωστές: Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Τλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του	

υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνθημα, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμόζ
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχορήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και

επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5	Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θεραπεία
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της

ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια,

ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό για ενέσεις όσον αρκεί.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

15 μήνες

Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 27 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί, το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 27 ημέρες στους 2°C - 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες είναι υπό την ευθύνη του χρήστη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,2 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 18 MIU) σε μία πένα αποτελούμενη από ένα φυσίγγιο (γυαλί τύπου I) σφραγισμένο στο ένα άκρο με ένα πώμα (αλουμίνιο) το οποίο περιέχει ένα παρέμβυσμα (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και στο άλλο άκρο από ένα έμβολο (βρωμοβουτυλικό ελαστικό)

με 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
Συσκευασίες του 1, των 2 ή των 8
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 18 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 1,5 έως 6 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 1,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων ενίεται υποδόρια αφού προσαρμοστεί η βελόνη σύριγγας και σχηματίζεται η δόση που σας έχει γράψει ο γιατρός.

Η πένα πρέπει να βγει από το ψυγείο περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση, ώστε να επιτραπεί στο ενέσιμο διάλυμα να φθάσει μία θερμοκρασία (όχι άνω των 25°C).

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Μία νέα βελόνη σύριγγας πρέπει να χρησιμοποιείται για κάθε δόση. Μετά από κάθε χρήση, η βελόνη σύριγγας πρέπει να πετάγεται σε ασφαλές μέρος και η πένα πρέπει να ξαναμπεί αμέσως στο ψυγείο. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδος 48 ωρών (δύο ημερών).

Παρέχεται επαρκής αριθμός βελόνων και επιθεμάτων ώστε να χρησιμοποιείτε την πένα Viraferon για τη χορήγηση της μικρότερης μετρηθείσας δόσης. Ενημερώστε τον ασθενή ότι οποιεσδήποτε επιπλέον βελόνες και επιθέματα απομένουν μετά την λήψη της τελευταίας δόσης από την πένα, πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 30 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φυσιγγίο περιέχει 30 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 1,2 ml.

Ένα ml περιέχει 25 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 30 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 2,5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 2,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Οι συσκευασίες πολλαπλών δόσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από τον ίδιο ασθενή.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμέμοντος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοειδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοειδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Εχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από

84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 1 βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη

Σπάνιες: Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Μη γνωστές:	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία
Συχνές:	Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης
Πολύ σπάνιες:	Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια
Μη γνωστές:	Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές:	Όραση θαμπή
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες:	Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές:	Τλιγγος, εμβοές
Πολύ σπάνιες:	Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία
Μη γνωστές:	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Υπέρταση
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του	

υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνθημα, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμόζ
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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.

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και

επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας,

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5	Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της

ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια,

ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό για ενέσεις όσον αρκεί.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

15 μήνες

Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 27 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί, το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 27 ημέρες στους 2°C - 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες είναι υπό την ευθύνη του χρήστη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,2 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 30 MIU) σε μία πένα αποτελούμενη από ένα φυσίγγιο (γυαλί τύπου I) σφραγισμένο στο ένα άκρο με ένα πώμα (αλουμίνιο) το οποίο περιέχει ένα παρέμβυσμα (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και στο άλλο άκρο από ένα έμβολο (βρωμοβουτυλικό ελαστικό)

με 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
Συσκευασίες του 1, των 2 ή των 8
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 30 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 2,5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 2,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων ενίεται υποδόρια αφού προσαρμοστεί η βελόνη σύριγγας και σχηματίζεται η δόση που σας έχει γράψει ο γιατρός.

Η πένα πρέπει να βγεί από το ψυγείο περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση, ώστε να επιτραπεί στο ενέσιμο διάλυμα να φθάσει μία θερμοκρασία (όχι άνω των 25°C).

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Μία νέα βελόνη σύριγγας πρέπει να χρησιμοποιείται για κάθε δόση. Μετά από κάθε χρήση, η βελόνη σύριγγας πρέπει να πετάγεται σε ασφαλές μέρος και η πένα πρέπει να ξαναμπεί αμέσως στο ψυγείο. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδος 48 ωρών (δύο ημερών).

Παρέχεται επαρκής αριθμός βελόνων και επιθεμάτων ώστε να χρησιμοποιείτε την πένα Viraferon για τη χορήγηση της μικρότερης μετρηθείσας δόσης. Ενημερώστε τον ασθενή ότι οποιεσδήποτε επιπλέον βελόνες και επιθέματα απομένουν μετά την λήψη της τελευταίας δόσης από την πένα, πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 60 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φυσιγγίο περιέχει 60 εκατομμύρια ΔΜ ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 1,2 ml.

Ένα ml περιέχει 50 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 60 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 5 έως 20 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αναδίπλωσης του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία HBV-DNA και HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή ή/και ίνωση.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Ενήλικες ασθενείς:

Το Viraferon ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί για HCV-RNA ορού ή αντι-HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του Viraferon σ' αυτή την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Viraferon προορίζεται σε χρήση, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς ηπατική ανεπάρκεια, και τα οποία είναι θετικά για το HCV-RNA ορού.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένδειξη προόδου της νόσου όπως ηπατική φλεγμονή και ίνωση, καθώς και προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση, τον γονότυπο του HCV και το ιικό φορτίο. Το αναμενόμενο όφελος της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ευρήματα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που συνάγονται κατά τις κλινικές δοκιμασίες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Οι συσκευασίες πολλαπλών δόσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από τον ίδιο ασθενή.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δοσολογία ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δοσολογίας, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία Viraferon.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Viraferon χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμύρια ΔΜ, τρεις φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, και έφηβοι: Η ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη καψάκια ή πόσιμο διάλυμα χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης καψάκια για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα).

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες):

Το Viraferon χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά:

Ενήλικες: Η αποτελεσματικότητα του Viraferon ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το Viraferon θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν ανταποκρίθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ιό (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

Viraferon μόνο του:

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο Viraferon, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο Viraferon επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Παιδιά και έφηβοι: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viraferon σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παραμένουσα ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Η ιολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμου HCV-RNA τη 12^η εβδομάδα της αγωγής. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις μετά από 1 έτος αγωγής και 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 36 % για τον γονότυπο 1 και 81 % τον γονότυπο 2/3/4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφοριτική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση και στη συνέχεια απόσυρση κορτικοστεροειδών.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυροειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με την κλασικά εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί ιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για όλους τους ασθενείς:

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ): Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων θεραπευόμενων με Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι εφηβοί άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να τερματισθεί η θεραπεία με Viraferon, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μίας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viraferon οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μία τέτοια αντίδραση, διακόψτε τη φαρμακευτική αγωγή και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, μπορεί να απαιτήσει την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τη διακοπή της θεραπείας με το Viraferon. Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Viraferon ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Viraferon, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Παρά το γεγονός ότι ο πυρετός μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επιμένουστος πυρετού.

Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένηση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρετό, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Αμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών παρενεργειών.

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν μία γενική εξέταση των οφθαλμών. Οποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, πρέπει να κάνει μία άμεση και γενική εξέταση των οφθαλμών. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Viraferon ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του Viraferon σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κώμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες σε μερικούς ασθενείς, για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί παροξυσμοί με υψηλές δόσεις Viraferon.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με Viraferon πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες ή/και βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το Viraferon.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Έχει αναφερθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Λόγω αναφορών παρόξυνσης προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του Viraferon σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση σε αυτοάνοσες διαταραχές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με ενδείξεις ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της

συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (αλλαγές θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιϊκή θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Διακόψτε τη θεραπεία με Viraferon σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Χρόνια Ηπατίτιδα C:

Συνδυαμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να συμπεριληφθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μία ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία: Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με Viraferon, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία Viraferon, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Viraferon μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viraferon για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, προσδιορίστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία Viraferon μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Ελέγξτε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να διακοπεί εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με Viraferon δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Παιδιά και έφηβοι, παρακολούθηση του Θυρεοειδούς).

Συμπληρωματική παρακολούθηση ειδική για παιδιά και εφήβους

Παρακολούθηση του Θυρεοειδούς: Περίπου 12 % των παιδιών που θεραπεύονταν με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξαν αύξηση της TSH. Αλλά 4 % είχαν μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Viraferon, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με Viraferon μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ανάπτυξη και Εξέλιξη: Κατά τη διάρκεια μονοθετούς θεραπείας υπήρξε μια μείωση στο ποσοστό γραμμικής αύξησης (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 %) και μείωση στο ποσοστό αύξησης σωματικού βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %). Μία γενική αναστροφή αυτών των τάσεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη λήξη της θεραπείας. Ωστόσο, βάσει ενδιάμεσων δεδομένων από μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, 12 (14 %) από

84 παιδιά είχαν μία > 15 εκατοστιαία μείωση του ποσοστού αύξησης σωματικού βάρους, εκ των οποίων 5 (6 %) παιδιά είχαν μία > 30 εκατοστιαία μείωση παρόλο ότι ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 1 έτος. Επιπλέον, προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας στη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μία μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη σε νεογέννητους αρουραίους που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, ο κίνδυνος/όφελος της συνδυασμένης χρήσης της ιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να εκτιμηθεί σε νεαρά παιδιά πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται στους γιατρούς να παρακολουθούν την ανάπτυξη των παιδιών που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες δράσεις στην ανάπτυξη και εξέλιξη και στη σεξουαλική ωρίμαση.

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV-HIV: Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λακτική οξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται Viraferon και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευστείτε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το Viraferon, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και τύπος, αριθμηση αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες της βασικής αρχικής τιμής της x 2, η θεραπεία με Viraferon μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, πρέπει να διενεργείται ανά δύο εβδομάδες έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκοματίνη και χολερυθρίνη.

Επίδραση στη γονιμότητα: Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναρκοτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με Viraferon.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viraferon και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Εφιστάται προσοχή όταν χορηγείται Viraferon σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Viraferon. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

(Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Viraferon πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Viraferon χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία και οι σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αρρένες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει ο καθένας τους να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της Ριμπαβιρίνης).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε λευχαιμία τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια ΔΜ/μ²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Ο πυρετός και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια ΔΜ Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του Viraferon μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Πνευμονία [§]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθρελάτης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια [§] , αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρικότητα Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη

Σπάνιες: Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονικός ιδεασμός Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§]
Μη γνωστές:	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία
Συχνές:	Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης
Πολύ σπάνιες:	Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια
Μη γνωστές:	Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές:	Όραση θαμπή
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού
Σπάνιες:	Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους οιδήματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές:	Τλιγγος, εμβοές
Πολύ σπάνιες:	Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία
Μη γνωστές:	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Υπέρταση
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές:	Δύσπνοια*, βήχας*
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή ΜΑΚ, οδοντική διαταραχή ΜΑΚ [§]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατομεγαλία
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του	

υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομύολυση, μυοσίτις, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Συχνουρία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το Viraferon μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το Viraferon μόνο του.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθή και θρομβοτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νευροπάθειες συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων ΔΜ ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μία ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β κατά το χρόνο κάθαρσης της DNA του ιού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι – Χρόνια Ηπατίτιδα C

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά ή εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 %) και του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 %) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρετός, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές	
Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) - Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Αυτοκτονικός ιδεασμός, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Νόσος Raynaud, εξάνθημα, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμόζ
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Έρευνες Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερικά, ιντερφερόνες, ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03A B05

Το Viraferon είναι μία στείρα, σταθερή σύνθεση, καθαρής ιντερφερόνης άλφα-2b, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E.Coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του Viraferon εκφράζεται με ΔΜ, όπου 1 mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ ΔΜ. Οι Διεθνείς Μονάδες καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: η άλφα, η βήτα, ή γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρωπίνων άλφα ιντερφερονών. Το Viraferon έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν δείξει το είδος προέλευσης. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι τη στιγμή που η ιντερφερόνη συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μία πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα στα μολυσμένα από ιο κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μία σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων, όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντινεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης τον ιικό πολλαπλασιασμό *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντι-ιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό, ή εάν συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β:

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εμφάνιση του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια ΔΜ/μ² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε να δειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C:

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μία μελέτη που διεξήχθη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μία δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, p<0,01).

Ενήλικες ασθενείς: Το Viraferon, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του Viraferon, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σαν αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατο συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το Viraferon χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παραμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με Viraferon μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Συγχωρήγηση του Viraferon με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά, τουλάχιστον, δύο φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το αρχικό ιικό φορτίο είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του Viraferon + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το Viraferon μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με Viraferon + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/198-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με Viraferon + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P Viraferon (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) +ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν Viraferon συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή Viraferon (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά το Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^a	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	Viraferon (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν

150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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.

Ασθενείς που υποτροπίασαν: Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με Viraferon ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο Viraferon αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του Viraferon χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιελάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντιγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και

επάνοδο στο φυσιολογικό της ALT και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας,

Αεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μία μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μία προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C:

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Ιολογική ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θεραπεία	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

1. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του Viraferon μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² και 10 εκατομμύρια ΔΜ υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων ΔΜ/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της

ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 ΔΜ/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Παιδιά και έφηβοι: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από Viraferon και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**. Οι φαρμακοκινητικές του Viraferon και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 6. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το Viraferon και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το Viraferon

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Viraferon, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντι-ική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 %, στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ ΔΜ/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια,

ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια ΔΜ/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων ΔΜ/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 και την ΠΧΠ του RebetoI αν το Viraferon πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο,
Δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο,
Δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαίμινο τετραοξικού οξέως,
Χλωριούχο νάτριο,
Μετα-κρεσόλη,
Πολυσορβικό 80,
Νερό για ενέσεις όσον αρκεί.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

15 μήνες

Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 27 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί, το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 27 ημέρες στους 2°C - 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες είναι υπό την ευθύνη του χρήστη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φυλάξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,2 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 60 MIU σε μία πένα αποτελούμενη από ένα φυσίγγιο (γυαλί τύπου I) σφραγισμένο στο ένα άκρο με ένα πώμα (αλουμίνιο) το οποίο περιέχει ένα παρέμβυσμα (βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και στο άλλο άκρο από ένα έμβολο (βρωμοβουτυλικό ελαστικό)

με 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
Συσκευασίες του 1, των 2 ή των 8
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 60 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 5 έως 20 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων ενίεται υποδόρια αφού προσαρμοστεί η βελόνη σύριγγας και σχηματίζεται η δόση που σας έχει γράψει ο γιατρός.

Η πένα πρέπει να βγεί από το ψυγείο περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση, ώστε να επιτραπεί στο ενέσιμο διάλυμα να φθάσει μία θερμοκρασία (όχι άνω των 25°C).

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon»).

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Μία νέα βελόνη σύριγγας πρέπει να χρησιμοποιείται για κάθε δόση. Μετά από κάθε χρήση, η βελόνη σύριγγας πρέπει να πετάγεται σε ασφαλές μέρος και η πένα πρέπει να ξαναμπεί αμέσως στο ψυγείο. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδος 48 ωρών (δύο ημερών).

Παρέχεται επαρκής αριθμός βελόνων και επιθεμάτων ώστε να χρησιμοποιείτε την πένα Viraferon για τη χορήγηση της μικρότερης μετρηθείσας δόσης. Ενημερώστε τον ασθενή ότι οποιεσδήποτε επιπλέον βελόνες και επιθέματα απομένουν μετά την λήψη της τελευταίας δόσης από την πένα, πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το Viraferon ενέσιμο διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Μαΐου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1 εκατομμύριο ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει 1 εκατομμύριο ΔΜ ανά ml ιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης
Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 1 ml νερό για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 εκατομμύριο ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 1 MIU κόνις

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml κόνις για ένεση
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 εκατομμύριο ΔΜ/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ανά ml ιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: γλυκίνη, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης
Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 1 ml νερό για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

3 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως και 6 φύσιγγες διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/002 1 φιαλίδιο κόνεως

EU/1/99/128/003 6 φιαλίδια κόνεως

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 3 MIU κόνις

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις για ένεση
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 εκατομμύρια ΔΜ/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ανά ml ιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης
Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 1 ml νερό για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως και 6 φύσιγγες διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/004 1 φιαλίδιο κόνεως

EU/1/99/128/005 6 φιαλίδια κόνεως

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 5 MIU κόνις

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις για ένεση
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 εκατομμύρια ΔΜ/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κοντί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b και παρέχει
10 εκατομμύρια ΔΜ ανά ml ιντερφερόνης άλφα-2b όταν ανασυσταθεί όπως συνιστάται.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα
ανθρώπινης λευκοματίνης
Μία φύσιγγα διαλύτη περιέχει 1 ml νερό για ενέσεις.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως, 1 φύσιγγα διαλύτη, 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα
καθαρισμού
6 φιαλίδια κόνεως και 6 φύσιγγες διαλύτη
10 φιαλίδια κόνεως, 10 φύσιγγες διαλύτη, 10 σύριγγες ένεσης, 20 βελόνες σύριγγας και 10 επιθέματα
καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιείτε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/006 1 φιαλίδιο κόνεως

EU/1/99/128/007 6 φιαλίδια κόνεως

EU/1/99/128/008 10 φιαλίδια κόνεως

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 10 MIU κόνις

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις για ένεση
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 εκατομμύρια ΔΜ/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου, φύσιγγα του διαλύτη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Viraferon
Νερό για ενέσεις.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 3 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: διβασικό φωσφορικό νάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 6 σύριγγες, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 12 σύριγγες ένεσης, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/009 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/010 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

EU/1/99/128/011 6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/012 12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Viraferon 3 MIU διάλυμα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 5 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 6 σύριγγες, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 12 σύριγγες ένεσης, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/013 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/014 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

EU/1/99/128/015 6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/016 12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 5 MIU διάλυμα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική συσκευασία (κουτί)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 1,0 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 εκατομμύρια ΔΜ/ml ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 6 σύριγγες, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης, 12 σύριγγες ένεσης, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά τη αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να πετάγεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/017 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/018 1 φιαλίδιο μεμονωμένης δόσης, 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

EU/1/99/128/019 6 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

EU/1/99/128/020 12 φιαλίδια μεμονωμένης δόσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Viraferon 10 MIU διάλυμα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 εκατομμύρια ΔΜ/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 18 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 3 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/021 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/128/022 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και

12 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/128/023 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/128/024 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 18 MIU διάλυμα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viraferon 25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 25 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 2,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/025 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/128/026 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης, 6 βελόνες σύριγγας και

12 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/128/027 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/128/028 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 25 MIU διάλυμα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμο διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 18 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 1,2 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

18 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
1 πένα, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
2 πένες, 24 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού
8 πένες, 96 βελόνες διαλύματος και 96 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/029 1 πένα

EU/1/99/128/030 2 πένες

EU/1/99/128/031 8 πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 18 MIU πένα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

18 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viraferon 30 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 30 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 1,2 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
1 πένα, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
2 πένες, 24 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού
8 πένες, 96 βελόνες διαλύματος και 96 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/032 1 πένα

EU/1/99/128/033 2 πένες

EU/1/99/128/034 8 πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 30 MIU πένα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα πέννας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 30 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viraferon 60 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ενα φιαλίδιο περιέχει 60 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b σε 1,2 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
1 πένα, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
2 πένες, 24 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού
8 πένες, 96 βελόνες διαλύματος και 96 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/128/035 1 πένα

EU/1/99/128/036 2 πένες

EU/1/99/128/037 8 πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viraferon 60 MIU πένα

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα πένας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Viraferon 60 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεόμενα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττωση αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Viraferon

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σκεφθείτε τον εμβολιασμό εναντίον της ηπατίτιδας Α και Β εάν λαμβάνετε τακτικά/επαναλαμβανόμενα αλβουμίνη προερχόμενη από ανθρώπινο πλάσμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ως έκδοχο. Όταν παρασκευάζονται φάρμακα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή δωτών αίματος και πλάσματος για να είναι βέβαιο ότι αποκλείστηκαν αυτοί που είναι σε κίνδυνο να φέρουν λοιμώξεις και τον

έλεγχο κάθε δωρεάς και συλλογής πλάσματος για ίχνη ιών/λοιμώξεων. Οι παρασκευαστές αυτών των προϊόντων επίσης περιλαμβάνουν βήματα στην επεξεργασία του αίματος ή του πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιήσουν ή να απομακρύνουν τους ιούς. Παρόλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φάρμακα παρασκευαζόμενα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοίμωξης δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Δεν υπάρχουν αναφορές ικών λοιμώξεων με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που λαμβάνετε μία δόση Viraferon να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος ώστε να διατηρείται ένα αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνος σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά

στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):
πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):
χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοειδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με

υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμό και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο μέχρι τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 1 εκατομμύριο ΔΜ/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.
- Διαλύτης: νερό για ενέσεις 1 ml/φύσιγγα

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η σκόνη χρώματος λευκού έως λευκωπού περιέχεται σε ένα φιαλίδιο των 2 ml από γυαλί και ο διαυγής και άχρωμος διαλύτης παρουσιάζεται σε μία σύριγγα των 2 ml από γυαλί με 1 σύριγγα ένεσης, 2 βελόνες σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία φύσιγγα διαλύτη για Viraferon (νερό για ενέσεις 1 ml),
- μία σύριγγα των 2 ml,
- μία μακριά βελόνη (για παράδειγμα 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) να χρησιμοποιηθεί για να προσθέσετε νερό για ενέσεις στο φιαλίδιο της κόνεως του Viraferon,
- μία κοντή βελόνη (για παράδειγμα 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Ανασύσταση της κόνεως για ένεση Viraferon

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το φιαλίδιο του Viraferon. Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα επίθεμα καθαρισμού. Μπορείτε να φυλάξετε το επίθεμα για να καθαρίσετε την περιοχή του δέρματος που θα ενέσετε τη δόση. Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη μακριά βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε τη κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίξετε τη βελόνη και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη στο χέρι σας. Χτυπήστε ελαφρά το επάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη και σιγουρευτείτε ότι όλο το υγρό είναι στον πάτο της φύσιγγας. Σπάστε το πάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στη φύσιγγα του διαλύτη και αναρροφήστε όλη την ποσότητα του διαλύτη.

Για να προετοιμάσετε το διάλυμα Viraferon, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου του Viraferon και τοποθετείστε μαλακά την άκρη της βελόνης στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου χωρίς να ακουμπάτε το καθαρισμένο κάλυμμα του φιαλιδίου με τα χέρια σας. Αργά ενέστε τον διαλύτη σημαδεύοντας τη ροή του υγρού στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφύγετε την παραγωγή φυσαλίδων αέρα. Μη σημαδεύσετε τη ροή στη λευκή κόνη στον πάτο του φιαλιδίου. Για να διαλύσετε το λευκό περιεχόμενο, στροβιλίστε το φιαλίδιο Viraferon με μία απαλή κυκλική κίνηση αφήνοντας τη βελόνη σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο, μέχρι να διαλυθεί εντελώς το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε. Εάν σχηματιστούν φυσαλίδες αέρα, περιμένετε μέχρι να κατακαθίσει το διάλυμα και όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος του διαλύματος και να εξαφανιστούν πριν από την αναρρόφηση της δόσης από το φιαλίδιο. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μέτρηση της δόσης του Viraferon από την ανασυσταθείσα κόνη για ένεση.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας.

Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο δείχνοντας προς τα επάνω, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μακριά βελόνη αφήνοντας τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο και χωρίς να ακουμπάτε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε την κοντή βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης από τη βελόνη σύριγγας και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά την σύριγγα, με την βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μήν το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μία δίπλα χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος. Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να πετάγονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 3 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηκότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Viraferon

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σκεφθείτε τον εμβολιασμό εναντίον της ηπατίτιδας Α και Β εάν λαμβάνετε τακτικά/επαναλαμβανόμενα αλβουμίνη προερχόμενη από ανθρώπινο πλάσμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ως έκδοχο. Όταν παρασκευάζονται φάρμακα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή δωτών αίματος και πλάσματος για να είναι βέβαιο ότι αποκλείστηκαν αυτοί που είναι σε κίνδυνο να φέρουν λοιμώξεις και τον

έλεγχο κάθε δωρεάς και συλλογής πλάσματος για ίχνη ιών/λοιμώξεων. Οι παρασκευαστές αυτών των προϊόντων επίσης περιλαμβάνουν βήματα στην επεξεργασία του αίματος ή του πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιήσουν ή να απομακρύνουν τους ιούς. Παρόλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φάρμακα παρασκευαζόμενα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοίμωξης δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Δεν υπάρχουν αναφορές ικών λοιμώξεων με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που λαμβάνετε μία δόση Viraferon να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος ώστε να διατηρείται ένα αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνος σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά

στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):
πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):
χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοειδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με

υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμό και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο μέχρι τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 3 εκατομμύρια ΔΜ/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.
- Διαλύτης: νερό για ενέσεις 1 ml/φύσιγγα

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η σκόνη χρώματος λευκού έως λευκωπού περιέχεται σε ένα φιαλίδιο των 2 ml από γυαλί και ο διαλυτής και άχρωμος διαλύτης παρουσιάζεται σε μία φύσιγγα των 2 ml από γυαλί.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε δύο διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 1 φύσιγγας νερού για ενέσεις, 1 σύριγγας ένεσης, 2 βελόνων σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
 - Συσκευασία των 6 φιαλιδίων κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 6 φυσιγγων νερού για ενέσεις
- Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

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

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία φύσιγγα διαλύτη για Viraferon (νερό για ενέσεις 1 ml),
- μία σύριγγα των 2 ml,
- μία μακριά βελόνη (για παράδειγμα 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) να χρησιμοποιηθεί για να προσθέσετε νερό για ενέσεις στο φιαλίδιο της κόνεως του Viraferon,
- μία κοντή βελόνη (για παράδειγμα 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Ανασύσταση της κόνεως για ένεση Viraferon

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το φιαλίδιο του Viraferon. Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα επίθεμα καθαρισμού. Μπορείτε να φυλάξετε το επίθεμα για να καθαρίσετε την περιοχή του δέρματος που θα ενέσετε τη δόση. Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη μακριά βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε τη κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίξετε τη βελόνη και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη στο χέρι σας. Χτυπήστε ελαφρά το επάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη και σιγουρευτείτε ότι όλο το υγρό είναι στον πάτο της φύσιγγας. Σπάστε το πάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στη φύσιγγα του διαλύτη και αναρροφήστε όλη την ποσότητα του διαλύτη.

Για να προετοιμάσετε το διάλυμα Viraferon, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου του Viraferon και τοποθετείστε μαλακά την άκρη της βελόνης στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου χωρίς να ακουμπάτε το καθαρισμένο κάλυμμα του φιαλιδίου με τα χέρια σας. Αργά ενέστε τον διαλύτη σημαδεύοντας τη ροή του υγρού στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφύγετε την παραγωγή φυσαλίδων αέρα. Μην σημαδεύσετε τη ροή στη λευκή κόνη στον πάτο του φιαλιδίου. Για να διαλύσετε το λευκό περιεχόμενο, στροβιλίστε το φιαλίδιο Viraferon με μία απαλή κυκλική κίνηση αφήνοντας τη βελόνη σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο, μέχρι να διαλυθεί εντελώς το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε. Εάν σχηματιστούν φυσαλίδες αέρα, περιμένετε μέχρι να κατακαθίσει το διάλυμα και όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος του διαλύματος και να εξαφανιστούν πριν από την αναρρόφηση της δόσης από το φιαλίδιο. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μέτρηση της δόσης του Viraferon από την ανασυσταθείσα κόνη για ένεση.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας.

Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο δείχνοντας προς τα επάνω, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μακριά βελόνη αφήνοντας τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο και χωρίς να ακουμπάτε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε την κοντή βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης από τη βελόνη σύριγγας και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά την σύριγγα, με την βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία δίπλα χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να πετάγονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 5 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Viraferon

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σκεφθείτε τον εμβολιασμό εναντίον της ηπατίτιδας Α και Β εάν λαμβάνετε τακτικά/επαναλαμβανόμενα αλβουμίνη προερχόμενη από ανθρώπινο πλάσμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ως έκδοχο. Όταν παρασκευάζονται φάρμακα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή δωτών αίματος και πλάσματος για να είναι βέβαιο ότι αποκλείστηκαν αυτοί που είναι σε κίνδυνο να φέρουν λοιμώξεις και τον

έλεγχο κάθε δωρεάς και συλλογής πλάσματος για ίχνη ιών/λοιμώξεων. Οι παρασκευαστές αυτών των προϊόντων επίσης περιλαμβάνουν βήματα στην επεξεργασία του αίματος ή του πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιήσουν ή να απομακρύνουν τους ιούς. Παρόλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φάρμακα παρασκευαζόμενα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοίμωξης δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Δεν υπάρχουν αναφορές ικών λοιμώξεων με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που λαμβάνετε μία δόση Viraferon να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος ώστε να διατηρείται ένα αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζεστε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνος σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά

στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):
πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):
χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοειδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με

υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμαση και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο μέχρι τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 5 εκατομμύρια ΔΜ/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.
- Διαλύτης: νερό για ενέσεις 1 ml/φύσιγγα

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η σκόνη χρώματος λευκού έως λευκωπού περιέχεται σε ένα φιαλίδιο των 2 ml από γυαλί και ο διαφυγής και άχρωμος διαλύτης παρουσιάζεται σε μία φύσιγγα των 2 ml από γυαλί.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε δύο διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 1 φύσιγγας νερού για ενέσεις, 1 σύριγγας ένεσης, 2 βελόνων σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
 - Συσκευασία των 6 φιαλιδίων κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 6 φυσιγγων νερού για ενέσεις
- Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém

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: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία φύσιγγα διαλύτη για Viraferon (νερό για ενέσεις 1 ml),
- μία σύριγγα των 2 ml,
- μία μακριά βελόνη (για παράδειγμα 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) να χρησιμοποιηθεί για να προσθέσετε νερό για ενέσεις στο φιαλίδιο της κόνεως του Viraferon,
- μία κοντή βελόνη (για παράδειγμα 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Ανασύσταση της κόνεως για ένεση Viraferon

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το φιαλίδιο του Viraferon. Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα επίθεμα καθαρισμού. Μπορείτε να φυλάξετε το επίθεμα για να καθαρίσετε την περιοχή του δέρματος που θα ενέσετε τη δόση. Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη μακριά βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε τη κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίξετε τη βελόνη και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη στο χέρι σας. Χτυπήστε ελαφρά το επάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη και σιγουρευτείτε ότι όλο το υγρό είναι στον πάτο της φύσιγγας. Σπάστε το πάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στη φύσιγγα του διαλύτη και αναρροφήστε όλη την ποσότητα του διαλύτη.

Για να προετοιμάσετε το διάλυμα Viraferon, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου του Viraferon και τοποθετείστε μαλακά την άκρη της βελόνης στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου χωρίς να ακουμπάτε το καθαρισμένο κάλυμμα του φιαλιδίου με τα χέρια σας. Αργά ενέστε τον διαλύτη σημαδεύοντας τη ροή του υγρού στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφύγετε την παραγωγή φυσαλίδων αέρα. Μη σημαδεύσετε τη ροή στη λευκή κόνη στον πάτο του φιαλιδίου. Για να διαλύσετε το λευκό περιεχόμενο, στροβιλίστε το φιαλίδιο Viraferon με μία απαλή κυκλική κίνηση αφήνοντας τη βελόνη σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο, μέχρι να διαλυθεί εντελώς το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε. Εάν σχηματιστούν φυσαλίδες αέρα, περιμένετε μέχρι να κατακαθίσει το διάλυμα και όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος του διαλύματος και να εξαφανιστούν πριν από την αναρρόφηση της δόσης από το φιαλίδιο. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μέτρηση της δόσης του Viraferon από την ανασυσταθείσα κόνη για ένεση.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας.

Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο δείχνοντας προς τα επάνω, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μακριά βελόνη αφήνοντας τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο και χωρίς να ακουμπάτε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε την κοντή βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης από τη βελόνη σύριγγας και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά την σύριγγα, με την βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μία δίπλα χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος. Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να πετάγονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Viraferon

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να σκεφθείτε τον εμβολιασμό εναντίον της ηπατίτιδας Α και Β εάν λαμβάνετε τακτικά/επαναλαμβανόμενα αλβουμίνη προερχόμενη από ανθρώπινο πλάσμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ως έκδοχο. Όταν παρασκευάζονται φάρμακα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή δοτών αίματος και πλάσματος για να είναι βέβαιο ότι αποκλείστηκαν αυτοί που είναι σε κίνδυνο να φέρουν λοιμώξεις και τον

έλεγχο κάθε δωρεάς και συλλογής πλάσματος για ίχνη ιών/λοιμώξεων. Οι παρασκευαστές αυτών των προϊόντων επίσης περιλαμβάνουν βήματα στην επεξεργασία του αίματος ή του πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιήσουν ή να απομακρύνουν τους ιούς. Παρόλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φάρμακα παρασκευαζόμενα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η δυνατότητα μετάδοσης λοίμωξης δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή υπό εμφάνιση ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Δεν υπάρχουν αναφορές ικών λοιμώξεων με αλβουμίνη παρασκευασθείσα σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας με καθιερωμένες μεθόδους.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που λαμβάνετε μία δόση Viraferon να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος ώστε να διατηρείται ένα αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνος σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά

στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):
δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):
πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):
χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοειδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με

υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμό και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το μη ανασυσταθέν προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο μέχρι τέσσερις εβδομάδες πριν από τη χρήση. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των τεσσάρων εβδομάδων πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκίνη, άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.
- Διαλύτης: νερό για ενέσεις 1 ml/φύσιγγα

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η σκόνη χρώματος λευκού έως λευκωπού περιέχεται σε ένα φιαλίδιο των 2 ml από γυαλί και ο διαλυτής και άχρωμος διαλύτης παρουσιάζεται σε μία φύσιγγα των 2 ml από γυαλί.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο τρεις σε διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 1 φύσιγγας νερού για ενέσεις, 1 σύριγγας ένεσης, 2 βελόνων σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων κόνεως για ενέσιμο διάλυμα και 6 φυσιγγων νερού για ενέσεις
- Συσκευασία των 10 φιαλιδίων κόνεως για ενέσιμο διάλυμα, 10 φυσιγγων νερού για ενέσεις, 10 συρίγγων ένεσης, 20 βελόνων σύριγγας και 10 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel: + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Štrakova 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία φύσιγγα διαλύτη για Viraferon (νερό για ενέσεις 1 ml),
- μία σύριγγα των 2 ml,
- μία μακριά βελόνη (για παράδειγμα 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) να χρησιμοποιηθεί για να προσθέσετε νερό για ενέσεις στο φιαλίδιο της κόνεως του Viraferon,
- μία κοντή βελόνη (για παράδειγμα 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Ανασύσταση της κόνεως για ένεση Viraferon

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το φιαλίδιο του Viraferon. Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα επίθεμα καθαρισμού. Μπορείτε να φυλάξετε το επίθεμα για να καθαρίσετε την περιοχή του δέρματος που θα ενέσετε τη δόση. Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη μακριά βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε τη κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίξετε τη βελόνη και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη στο χέρι σας. Χτυπήστε ελαφρά το επάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη και σιγουρευτείτε ότι όλο το υγρό είναι στον πάτο της φύσιγγας. Σπάστε το πάνω μέρος της φύσιγγας του διαλύτη. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στη φύσιγγα του διαλύτη και αναρροφήστε όλη την ποσότητα του διαλύτη.

Για να προετοιμάσετε το διάλυμα Viraferon, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου του Viraferon και τοποθετείστε μαλακά την άκρη της βελόνης στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου χωρίς να ακουμπάτε το καθαρισμένο κάλυμμα του φιαλιδίου με τα χέρια σας. Αργά ενέστε τον διαλύτη σημαδεύοντας τη ροή του υγρού στο γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφύγετε την παραγωγή φυσαλίδων αέρα. Μην σημαδεύετε τη ροή στη λευκή κόνη στον πάτο του φιαλιδίου. Για να διαλύσετε το λευκό περιεχόμενο, στροβιλίστε το φιαλίδιο Viraferon με μία απαλή κυκλική κίνηση αφήνοντας τη βελόνη σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο, μέχρι να διαλυθεί εντελώς το περιεχόμενο. Μην ανακινήσετε. Εάν σχηματιστούν φυσαλίδες αέρα, περιμένετε μέχρι να κατακαθίσει το διάλυμα και όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος του διαλύματος και να εξαφανιστούν πριν από την αναρρόφηση της δόσης από το φιαλίδιο. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, πρέπει να φυλαχθεί σε 2°C - 8°C στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

Μέτρηση της δόσης του Viraferon από την ανασυσταθείσα κόνη για ένεση.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας.

Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο δείχνοντας προς τα επάνω, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μακριά βελόνη αφήνοντας τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο και χωρίς να ακουμπάτε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε την κοντή βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας. Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης από τη βελόνη σύριγγας και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά την σύριγγα, με την βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μία δίπλα χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος. Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να πετάγονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 3 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμ και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 3 εκατομμύρια ΔΜ σε ένα φιαλίδιο μιας δόσης
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασία του 1, των 6 ή των 12. Είναι επίσης διαθέσιμο φιαλίδιο μόνο του.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

Τηλ.: +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 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε :

- ένα φιαλίδιο ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία σύριγγα του ενός ml,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon με ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατείστε το φιαλίδιο Viraferon όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα Viraferon και κάνετε ένεση αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να ανακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Τραβήξτε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η σύριγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 5 εκατομμύρια ΔΜ/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστρέφουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστρέφει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττωση αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρεαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμός και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 5 εκατομμύρια ΔΜ σε ένα φιαλίδιο μιας δόσης
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασία του 1, των 6 ή των 12. Είναι επίσης διαθέσιμο φιαλίδιο μόνο του.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

Τηλ.: +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 Αλμπος

Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I

E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin

F-92300 Levallois-Perret

Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park

Welwyn Garden City

Hertfordshire AL7 1TW

Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2

IS-210 Garðabær

Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,

Centro Direzionale Milano Due

Palazzo Borromini

I-20090 Segrate (Milano)

Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23

A-2514 Traiskirchen

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16

P-2735-557 Agualva-Cacém

Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,

Băneasa Center, et. 8, sector 1

RO-013682 București

Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5

SK-811 01 Bratislava

Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3

FIN-02201 Espoo/Esbo

Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε :

- ένα φιαλίδιο ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία σύριγγα του ενός ml,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon με ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατείστε το φιαλίδιο Viraferon όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα Viraferon και κάνετε ένεση αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να ανακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Τραβήξτε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 10 εκατομμύρια ΔΜ/ml ενέσιμο διάλυμα

Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστρέφουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστρέφει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλνουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσατε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνος στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασμα και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 10 εκατομμύρια ΔΜ σε ένα φιαλίδιο μιας δόσης
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιάμινο τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί με 1 σύριγγα ένεσης, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού. Συσκευασία του 1, των 6 ή των 12. Είναι επίσης διαθέσιμο φιαλίδιο μόνο του.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

Τηλ.: +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 Αλμπος

Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I

E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin

F-92300 Levallois-Perret

Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park

Welwyn Garden City

Hertfordshire AL7 1TW

Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2

IS-210 Garðabær

Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,

Centro Direzionale Milano Due

Palazzo Borromini

I-20090 Segrate (Milano)

Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street

MT-VLT02 Valletta

Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4

NL-3542 DN Utrecht

Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398

N-1326 Lysaker

Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23

A-2514 Traiskirchen

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16

P-2735-557 Agualva-Cacém

Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,

Băneasa Center, et. 8, sector 1

RO-013682 București

Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5

SK-811 01 Bratislava

Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3

FIN-02201 Espoo/Esbo

Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε :

- ένα φιαλίδιο ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία σύριγγα των 2 ml,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon με ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατείστε το φιαλίδιο Viraferon όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα Viraferon και κάνετε ένεση αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να ανακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Τραβήξτε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο. Το φιαλίδιο, η σύριγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμο διάλυμα

Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσατε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασμα και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 18 εκατομμύρια ΔΜ σε ένα φιαλίδιο πολλαπλής δόσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετακρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.
- Ένα ml διαλύματος περιέχει 6 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε τέσσερις διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συρίγγων ένεσης, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/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 Αλμους
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

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
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε :

- ένα φιαλίδιο ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία σύριγγα του ενός ml,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon με ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατείστε το φιαλίδιο Viraferon όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα Viraferon και κάνετε ένεση αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να ανακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Τραβήξτε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια ΔΜ) χρησιμοποιώντας Viraferon 18 εκατομμύρια ΔΜ/3 ml ενέσιμου διαλύματος
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	18

Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμο διάλυμα

Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττωση αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσατε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόπωση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασμα και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδι, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου στους 25°C ή χαμηλότερα για μία περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το Viraferon μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 25 εκατομμύρια ΔΜ σε ένα φιαλίδιο πολλαπλής δόσης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.
- Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 εκατομμύρια ΔΜ ιντερφερόνης άλφα-2b

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε τέσσερις διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συρίγγων ένεσης, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/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 Αλμους
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

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
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε :

- ένα φιαλίδιο ενέσιμο διάλυμα Viraferon,
- μία σύριγγα του ενός ml,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το ανασυσταθέν διάλυμα Viraferon με ένα επίθεμα οινόπνευματος.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατείστε το φιαλίδιο Viraferon όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα Viraferon και κάνετε ένεση αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης είναι μέσα στο διάλυμα Viraferon. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να ανακινήσει το έμβολο. Σπρώξτε πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Τραβήξτε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες τραβήξτε ελαφρώς πίσω το έμβολο. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Σπρώξτε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια ΔΜ) χρησιμοποιώντας Viraferon 25 εκατομμύρια ΔΜ/2,5 ml ενέσιμου διαλύματος
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,53	25

Ξανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μία επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25° C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα πριν από τη χορήγηση: πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μήν το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε την σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία των 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέλος.

Τραβήξτε τη βελόνη ευθύς αμέσως από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο, η φύσιγγα και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μεμονομένη χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τις βελόνες με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 18 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττωση αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηκότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσατε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί.

Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμός και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδο 48 ωρών (δύο ημερών).

Ανάλογα με τη δόση σας, μπορεί να απομείνουν στη συσκευασία επιπλέον βελόνες και επιθέματα. Παρακαλείσθε να τα απορρίψετε με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 18 εκατομμύρια ΔΜ/πένα
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φυσίγγιο από γυαλί.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 18 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 1,5 έως 6 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 1,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε τρεις διαφορετικές συσκευασίες:

Viraferon, 18 εκατομμύρια ΔΜ/πένα, ενέσιμο διάλυμα

- Συσκευασία της 1 πένας, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 πενών, 24 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 8 πενών, 96 βελόνων σύριγγας και 96 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/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 Αλμους
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

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
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

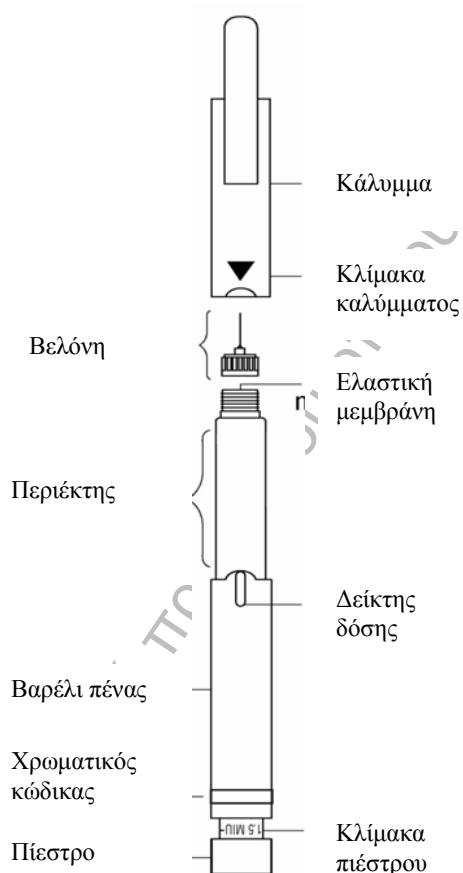
Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- την πένα πολλαπλών δόσεων Viraferon,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (παρέχεται στη συσκευασία),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

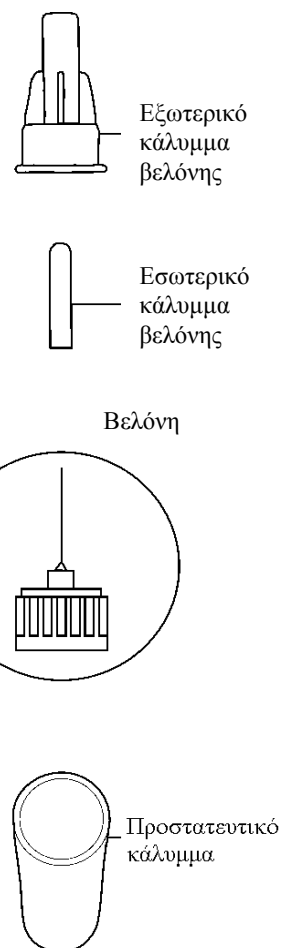
Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας. Χρησιμοποιείτε τις βελόνες σύριγγας που παρέχονται στη συσκευασία μόνο για το Viraferon. Χρησιμοποιείτε μία βελόνη ένεσης για κάθε δόση. Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου την ώρα ένεσης.

Τα διαγράμματα Α και Β σας δείχνουν όλα τα διαφορετικά μέρη της πένας και της βελόνης ένεσης. Τα πιο σημαντικά μέρη που πρέπει να σημειώσετε είναι τα παρακάτω:

- Η κλίμακα του πιέστρου σας δείχνει ποιά δόση έχει ρυθμιστεί.
- Η ταινία χρωματικού κώδικα καφέ και το πίεστρο βρίσκονται στο κάτω μέρος της πένας όπως την κρατάμε με το κάλυμμα προς τα επάνω.
- Η πένα μπορεί να πωματιστεί πλήρως όταν το τρίγωνο στην κλίμακα του καλύμματος είναι ευθυγραμμισμένο με τον δείκτη της δόσης στο βαρέλι.



Εικόνα Α



Εικόνα Β

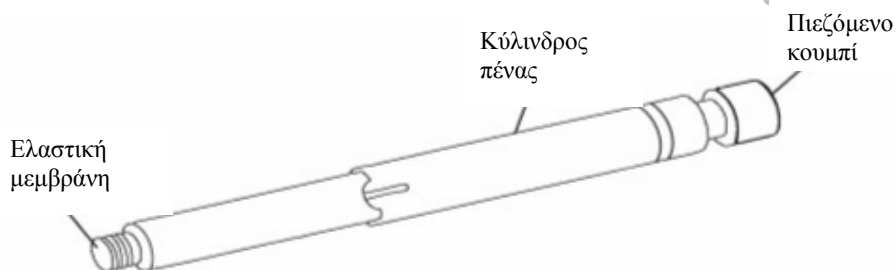
Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Βγάλτε την πένα έξω από το ψυγείο περίπου μισή ώρα πριν τη χορήγηση της δόσης, έτσι ώστε το διάλυμα στην πένα όταν ενίεται να είναι σε θερμοκρασία δωματίου.

Όταν είσαστε έτοιμος να χορηγήσετε την ένεση προετοιμάστε την πένα σας όπως παρακάτω.

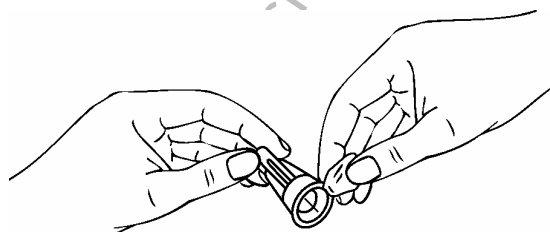
Ελέξτε ότι το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, είναι διάφανο και άχρωμο στην εμφάνιση πριν από τη χρήση. Εάν δεν έχει μία διάφανη ομοιόμορφη εμφάνιση ή εάν περιέχει σωματίδια, μην το χρησιμοποιείτε.

Βγάλτε το κάλυμμα της πέννας και απολυμάνετε την ελαστική μεμβράνη (βλ. Εικόνα Γ) με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.



Εικόνα Γ

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνη σύριγγας. Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας αποκαλύπτεται μόλις αφαιρεθεί το προστατευτικό κάλυμμα (βλ. Εικόνα Δ).

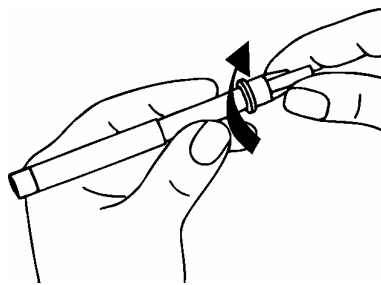


Εικόνα Δ

Πιέστε με προσοχή τη βελόνη σύριγγας στην πένα όπως δείχνεται στην Εικόνα Ε. (Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας που περιγράφηκε στο Στάδιο 3 θα τρυπήσει την ελαστική μεμβράνη που είχατε απολυμάνει προηγουμένως). Τώρα βιδώστε την βελόνη σύριγγας στην πένα με ασφάλεια γυρίζοντάς την προς τη διεύθυνση που γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού (βλ. Εικόνα ΣΤ).



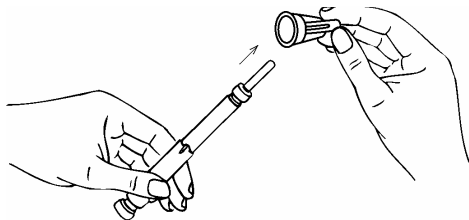
Εικόνα Ε



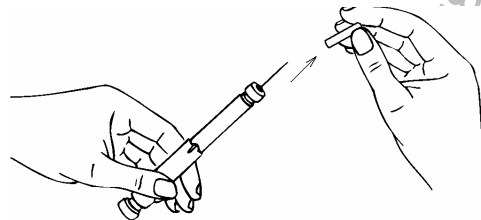
Εικόνα ΣΤ

Πρώτα αφαιρέστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (Εικόνα Ζ). Μετά αφαιρέστε προσεκτικά το εσωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας, έχοντας υπ' όψιν ότι τώρα θα εκτεθεί η

βελόνη σύριγγας. (Εικόνα Η). Φυλάξτε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας για να χρησιμοποιηθεί αργότερα.



Εικόνα Ζ



Εικόνα Η

Η πένα είναι τώρα έτοιμη να χρησιμοποιηθεί. Επειδή μπορεί να συγκεντρωθεί μια μικρή ποσότητα αέρα στην βελόνη σύριγγας και τον περιέκτη κατά τη φύλαξη, το επόμενο στάδιο είναι να αφαιρεθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα. Αυτό λέγεται Αφαίρεση-Αέρα.

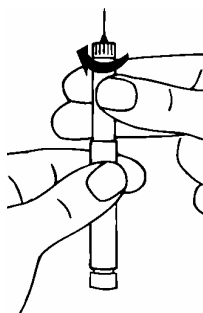
Κρατήστε το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τη βελόνη σύριγγας προς τα επάνω.

Χτυπήστε τον περιέκτη με το δάκτυλό σας ώστε οι τυχόν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν προς το άνω μέρος του περιέκτη, αμέσως κάτω από τη βελόνη σύριγγας (Εικόνα Θ).



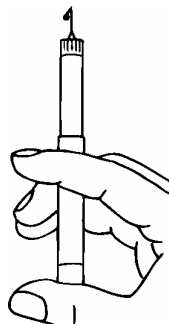
Εικόνα Θ

Κρατήστε την πένα από το βαρέλι και γυρίστε τον περιέκτη προς τη διεύθυνση που δείχνεται από το βέλος στο Διάγραμμα Ι (όπως γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού) μέχρι να αισθανθείτε ένα κλικ.



Εικόνα Ι

Κρατώντας την πένα προς τα πάνω, πατήστε το πίεστρο τελείως προς τα επάνω και δείτε εάν εμφανισθεί μία σταγόνα Viraferon, ενέσιμο διάλυμα στην άκρη της βελόνης σύριγγας (Παρατηρήστε τη σταγόνα στην άκρη της βελόνης σύριγγας στην Εικόνα Κ παρακάτω).

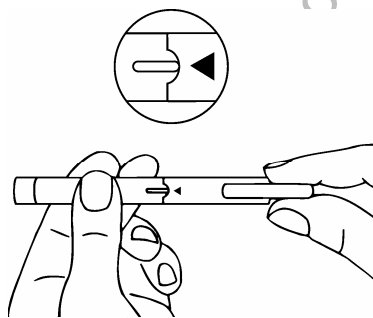


Εικόνα Κ

Εάν δεν εμφανισθεί καμία σταγόνα, χρησιμοποιείστε μια διαφορετική πένα, και επιστρέψτε την ελαττωματική πένα στον προμηθευτή σας.

Σημείωση: μπορεί να παραμείνει λίγος αέρας μέσα στην πένα, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό μια και έχετε αφαιρέσει τον αέρα από τη βελόνη σύριγγας και η δόση θα είναι ακριβής.

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα του Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τον «τριγωνικό δείκτη» απέναντι από τον δείκτη της δοσολογίας όπως βλέπετε στην Εικόνα Λ.



Εικόνα Λ

Η πένα είναι τώρα έτοιμη για να ορίσετε τη δόση. Για το επόμενο στάδιο κρατήστε την πένα στο μέσο του βαρελιού. Αυτό θα επιτρέψει την ελεύθερη κίνηση του πιέστρου, εξασφαλίζοντας τον καθορισμό της σωστής δόσης.

Για να καθορίσετε την απαιτούμενη δόση, κρατήστε την πένα οριζοντίως από το βαρέλι με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, γυρίστε το κάλυμμα προς τη διεύθυνση των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει το βέλος στο Διάγραμμα Μ. Θα παρατηρήσετε το πίεστρο να ανυψώνεται, δείχνοντας τη δόση που καθορίζεται. Για να καθορίσετε τη σωστή δόση, γυρίστε το κάλυμμα τόσες φορές όσες περιγράφεται παρακάτω:

Αριθμός περιστροφών και “κλικ”

Αντιστοιχούσα δόση
(εκατομμύρια ΔΜ)
χρησιμοποιώντας Viraferon,
ενέσιμο διάλυμα, πένα
πολλαπλών δόσεων
18 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

1 πλήρης περιστροφή (5 κλικ)

1,5

6 κλικ

1,8

7 κλικ

2,1

8 κλικ

2,4

9 κλικ

2,7

2 πλήρεις περιστροφές (10 κλικ)

3

11 κλικ

3,3

12 κλικ

3,6

13 κλικ

3,9

14 κλικ

4,2

3 πλήρεις περιστροφές (15 κλικ)

4,5

16 κλικ

4,8

17 κλικ

5,1

18 κλικ

5,4

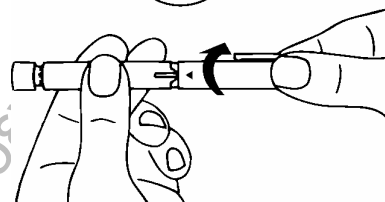
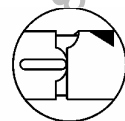
19 κλικ

5,7

4 πλήρεις περιστροφές (20 κλικ)*

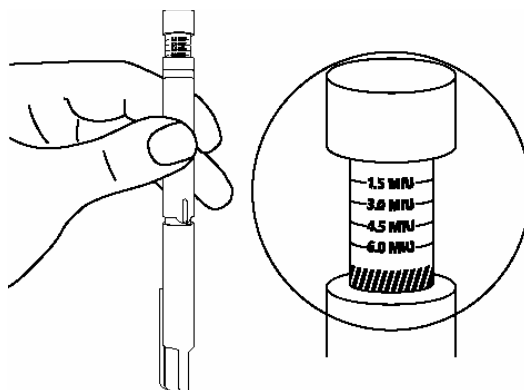
6

*4 πλήρεις περιστροφές αντιστοιχούν στη μέγιστη δόση που χορηγείται με μία ένεση. Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενο της των 18 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 1,5 έως 6 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 1,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.



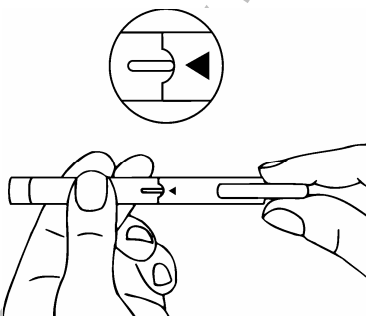
Εικόνα Μ

Η κλίμακα του πιέστρου θα σας δείξει τη δόση που έχετε καθορίσει (βλ. Εικόνα Ν παρακάτω). Για δόσεις που αντιστοιχούν σε πλήρεις περιστροφές, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί με την ένδειξη της σωστής δόσης. Για δόσεις που αντιστοιχούν σε ενδιάμεσα κλικ μεταξύ πλήρων περιστροφών, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί μεταξύ των δύο κατάλληλων ενδείξεων δόσης πλήρους περιστροφής. Σ' αυτό το σημείο ελέγχετε ότι έχετε τη σωστή δόση.



Εικόνα Ν

Μετά από κάθε πλήρη περιστροφή βεβαιωθείτε ότι ο τριγωνικός δείκτης είναι απέναντι από τον δείκτη της δόσης (βλ. Εικόνα Ξ). Εάν έχετε καθορίσει μία λάθος δόση, απλά γυρίστε το κάλυμμα αντίστροφα (από τη φορά των δεικτών του ρολογιού) όσο πιο πολύ μπορείτε μέχρις ότου το πιέστρο να είναι πλήρως στη θέση του και αρχίστε από την αρχή. Μόλις καθοριστεί η σωστή δόση είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.



Εικόνα Ξ

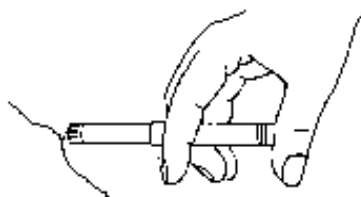
Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείτε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, πάρτε την πένα και κρατείστε την όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία περίπου 45°.

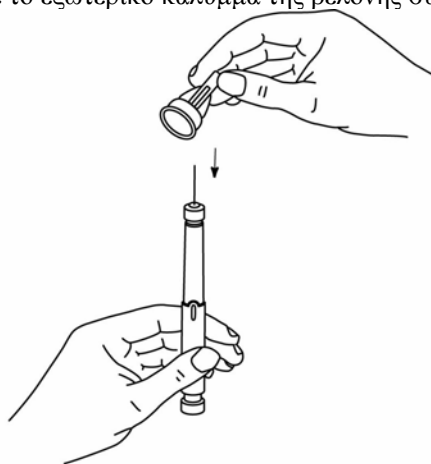
Μετά πιέστε το πίεστρο πλήρως προς τα κάτω (βλ. Εικόνα Ο).



Εικόνα Ο

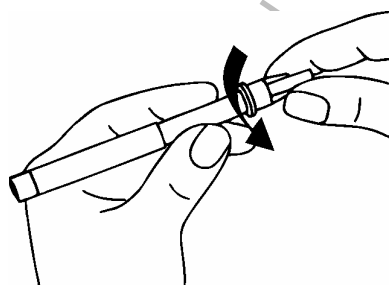
Κρατώντας πιεσμένο το πίεστρο αφήστε τη βελόνη σύριγγας στη θέση της για μερικά δευτερόλεπτα για να επιτρέψετε στο Virafeon, ενέσιμο διάλυμα, να κατανεμηθεί κάτω από το δέρμα, μετά βγάλτε την.

Προσεκτικά επανατοποθετείστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (βλ. Εικόνα Π).

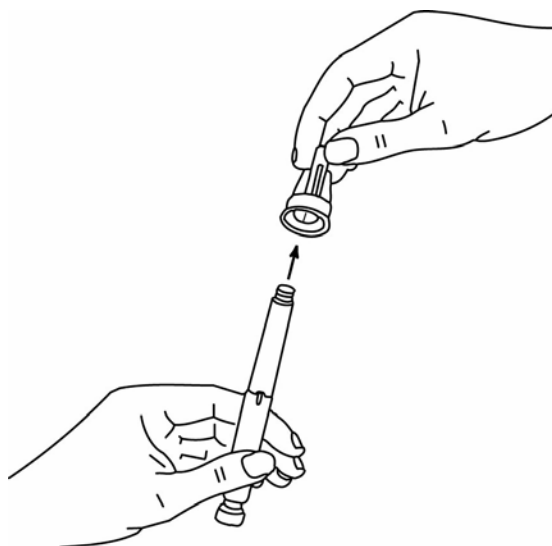


Εικόνα Π

Ξεβιδώστε πλήρως τη βελόνη σύριγγας χρησιμοποιώντας μία κίνηση αντίστροφη της φοράς των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει στην εικόνα Ρ. Μετά βγάλτε την προσεκτικά από την πένα και πετάξτε τη βελόνη σύριγγας με το κάλυμμα (βλ. Εικόνα Σ).

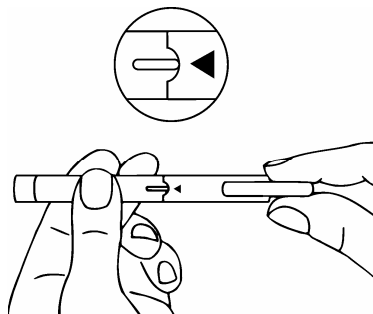


Εικόνα Ρ



Εικόνα Σ

Επανατοποθετείστε το κάλυμμα της πένας έτσι ώστε ο τριγωνικός δείκτης να είναι πάλι απέναντι από τον δείκτη της δοσολογίας όπως δείχνει η Εικόνα T. Μετά ξαναβάλτε την πένα στο ψυγείο.



Εικόνα T

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 30 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστέλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν

συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσατε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοειδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμός και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδο 48 ωρών (δύο ημερών).

Ανάλογα με τη δόση σας, μπορεί να απομείνουν στη συσκευασία επιπλέον βελόνες και επιθέματα. Παρακαλείσθε να τα απορρίψετε με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 30 εκατομμύρια ΔΜ/πένα
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φυσίγγιο από γυαλί.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 30 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 2,5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 2,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε τρεις διαφορετικές συσκευασίες:

Viraferon, 30 εκατομμύρια ΔΜ/πένα, ενέσιμο διάλυμα

- Συσκευασία της 1 πένας, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 πενών, 24 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 8 πενών, 96 βελόνων σύριγγας και 96 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/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 Αλμους
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

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
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πως να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

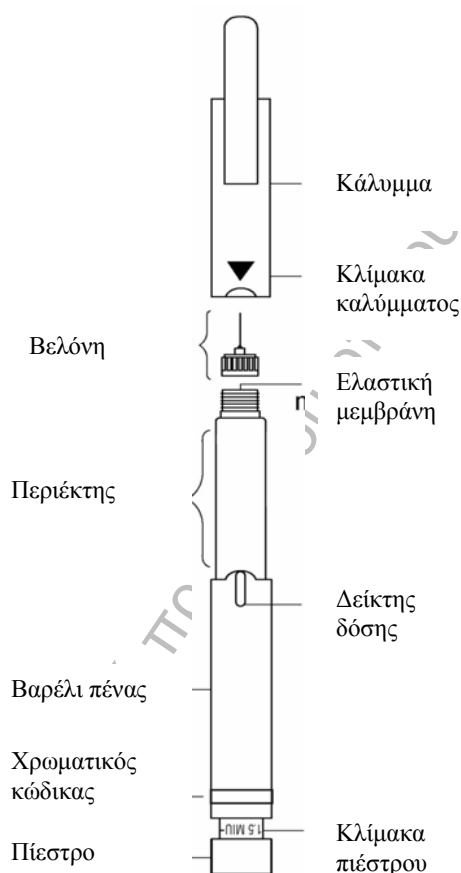
Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- την πένα πολλαπλών δόσεων Viraferon,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (παρέχεται στη συσκευασία),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

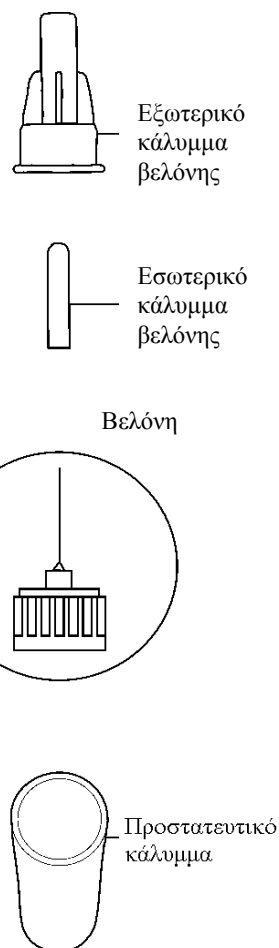
Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας. Χρησιμοποιείτε τις βελόνες σύριγγας που παρέχονται στη συσκευασία μόνο για το Viraferon. Χρησιμοποιείτε μία βελόνη ένεσης για κάθε δόση. Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου την ώρα ένεσης.

Τα διαγράμματα Α και Β σας δείχνουν όλα τα διαφορετικά μέρη της πένας και της βελόνης ένεσης. Τα πιο σημαντικά μέρη που πρέπει να σημειώσετε είναι τα παρακάτω:

- Η κλίμακα του πιέστρου σας δείχνει ποιά δόση έχει ρυθμιστεί.
- Η ταινία χρωματικού κώδικα μπλε και το πίεστρο βρίσκονται στο κάτω μέρος της πένας όπως την κρατάμε με το κάλυμμα προς τα επάνω.
- Η πένα μπορεί να πωματιστεί πλήρως όταν το τρίγωνο στην κλίμακα του καλύμματος είναι ευθυγραμμισμένο με τον δείκτη της δόσης στο βαρέλι.



Εικόνα Α



Εικόνα Β

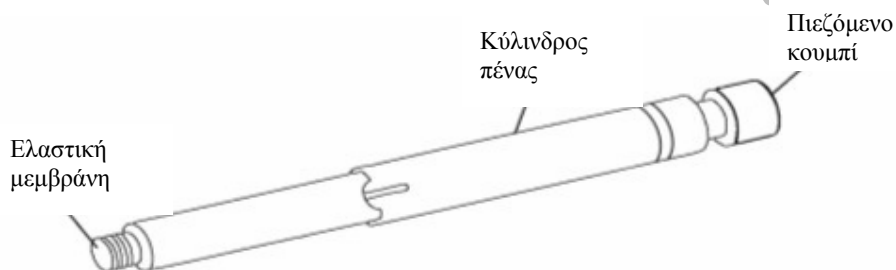
Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Βγάλτε την πένα έξω από το ψυγείο περίπου μισή ώρα πριν τη χορήγηση της δόσης, έτσι ώστε το διάλυμα στην πένα όταν ενίεται να είναι σε θερμοκρασία δωματίου.

Όταν είσαστε έτοιμος να χορηγήσετε την ένεση προετοιμάστε την πένα σας όπως παρακάτω.

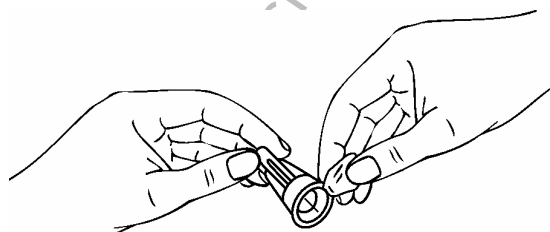
Ελέξτε ότι το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, είναι διάφανο και άχρωμο στην εμφάνιση πριν από τη χρήση. Εάν δεν έχει μία διάφανη ομοιόμορφη εμφάνιση ή εάν περιέχει σωματίδια, μην το χρησιμοποιείτε.

Βγάλτε το κάλυμμα της πέννας και απολυμάνετε την ελαστική μεμβράνη (βλ. Εικόνα Γ) με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.



Εικόνα Γ

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνη σύριγγας. Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας αποκαλύπτεται μόλις αφαιρεθεί το προστατευτικό κάλυμμα (βλ. Εικόνα Δ).

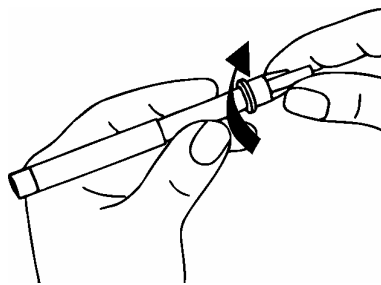


Εικόνα Δ

Πιέστε με προσοχή τη βελόνη σύριγγας στην πένα όπως δείχνεται στην Εικόνα Ε. (Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας που περιγράφηκε στο Στάδιο 3 θα τρυπήσει την ελαστική μεμβράνη που είχατε απολυμάνει προηγουμένως). Τώρα βιδώστε την βελόνη σύριγγας στην πένα με ασφάλεια γυρίζοντάς την προς τη διεύθυνση που γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού (βλ. Εικόνα ΣΤ).



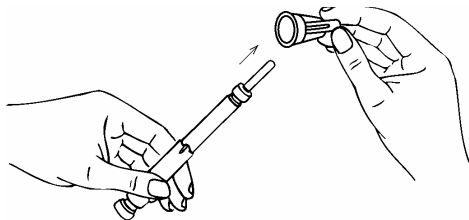
Εικόνα Ε



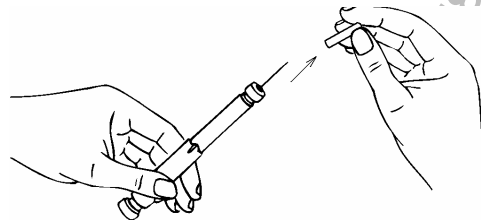
Εικόνα ΣΤ

Πρώτα αφαιρέστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (Εικόνα Ζ). Μετά αφαιρέστε προσεκτικά το εσωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας, έχοντας υπ' όψιν ότι τώρα θα εκτεθεί η

βελόνη σύριγγας. (Εικόνα Η). Φυλάξτε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας για να χρησιμοποιηθεί αργότερα.



Εικόνα Ζ

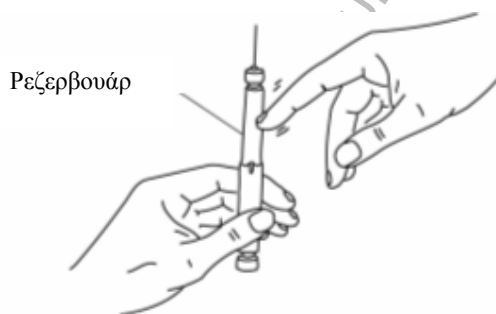


Εικόνα Η

Η πένα είναι τώρα έτοιμη να χρησιμοποιηθεί. Επειδή μπορεί να συγκεντρωθεί μια μικρή ποσότητα αέρα στην βελόνη σύριγγας και τον περιέκτη κατά τη φύλαξη, το επόμενο στάδιο είναι να αφαιρεθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα. Αυτό λέγεται Αφαίρεση-Αέρα.

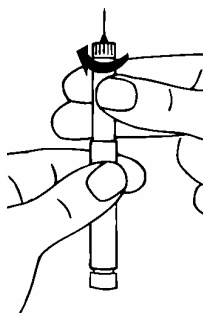
Κρατήστε το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τη βελόνη σύριγγας προς τα επάνω.

Χτυπήστε τον περιέκτη με το δάκτυλό σας ώστε οι τυχόν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν προς το άνω μέρος του περιέκτη, αμέσως κάτω από τη βελόνη σύριγγας (Εικόνα Θ).



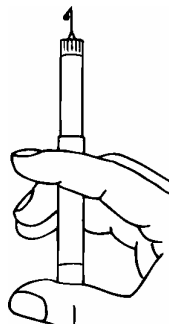
Εικόνα Θ

Κρατήστε την πένα από το βαρέλι και γυρίστε τον περιέκτη προς τη διεύθυνση που δείχνεται από το βέλος στο Διάγραμμα Ι (όπως γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού) μέχρι να αισθανθείτε ένα κλικ.



Εικόνα Ι

Κρατώντας την πένα προς τα πάνω, πατήστε το πίεστρο τελείως προς τα επάνω και δείτε εάν εμφανισθεί μία σταγόνα Viraferon, ενέσιμο διάλυμα στην άκρη της βελόνης σύριγγας (Παρατηρήστε τη σταγόνα στην άκρη της βελόνης σύριγγας στην Εικόνα Κ παρακάτω).

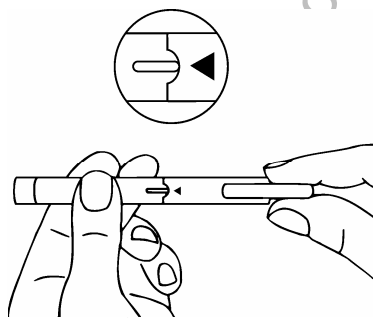


Εικόνα Κ

Εάν δεν εμφανισθεί καμία σταγόνα, χρησιμοποιείστε μια διαφορετική πένα, και επιστρέψτε την ελαττωματική πένα στον προμηθευτή σας.

Σημείωση: μπορεί να παραμείνει λίγος αέρας μέσα στην πένα, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό μια και έχετε αφαιρέσει τον αέρα από τη βελόνη σύριγγας και η δόση θα είναι ακριβής.

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα του Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τον «τριγωνικό δείκτη» απέναντι από τον δείκτη της δοσολογίας όπως βλέπετε στην Εικόνα Λ.



Εικόνα Λ

Η πένα είναι τώρα έτοιμη για να ορίσετε τη δόση. Για το επόμενο στάδιο κρατήστε την πένα στο μέσο του βαρελιού. Αυτό θα επιτρέψει την ελεύθερη κίνηση του πιέστρου, εξασφαλίζοντας τον καθορισμό της σωστής δόσης.

Για να καθορίσετε την απαιτούμενη δόση, κρατήστε την πένα οριζοντίως από το βαρέλι με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, γυρίστε το κάλυμμα προς τη διεύθυνση των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει το βέλος στο Διάγραμμα Μ. Θα παρατηρήσετε το πίεστρο να ανυψώνεται, δείχνοντας τη δόση που καθορίζεται. Για να καθορίσετε τη σωστή δόση, γυρίστε το κάλυμμα τόσες φορές όσες περιγράφεται παρακάτω:

Αριθμός περιστροφών και “κλικ”

Αντιστοιχούσα δόση
(εκατομμύρια ΔΜ)
χρησιμοποιώντας Viraferon,
ενέσιμο διάλυμα, πένα
πολλαπλών δόσεων
30 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

1 πλήρης περιστροφή (5 κλικ)

2,5

6 κλικ

3

7 κλικ

3,5

8 κλικ

4,0

9 κλικ

4,5

2 πλήρεις περιστροφές (10 κλικ)

5

11 κλικ

5,5

12 κλικ

6

13 κλικ

6,5

14 κλικ

7

3 πλήρεις περιστροφές (15 κλικ)

7,5

16 κλικ

8

17 κλικ

8,5

18 κλικ

9

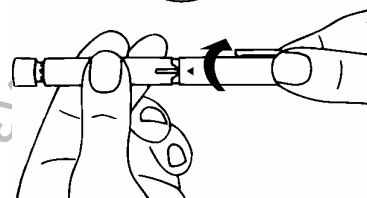
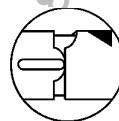
19 κλικ

9,5

4 πλήρεις περιστροφές (20 κλικ)*

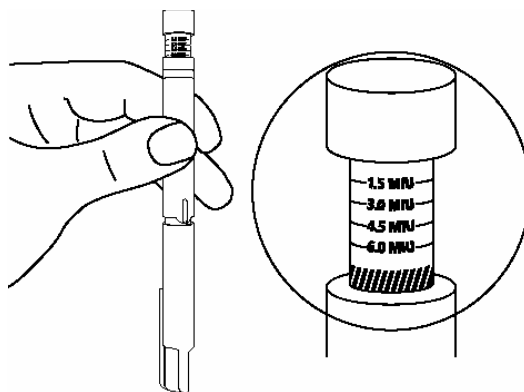
10

*4 πλήρεις περιστροφές αντιστοιχούν στη μέγιστη δόση που χορηγείται με μία ένεση. Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενο της των 30 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 2,5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 2,5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.



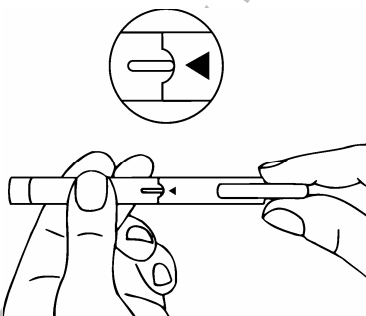
Εικόνα Μ

Η κλίμακα του πιάστρου θα σας δείξει τη δόση που έχετε καθορίσει (βλ. Εικόνα Ν παρακάτω). Για δόσεις που αντιστοιχούν σε πλήρεις περιστροφές, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί με την ένδειξη της σωστής δόσης. Για δόσεις που αντιστοιχούν σε ενδιάμεσα κλικ μεταξύ πλήρων περιστροφών, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί μεταξύ των δύο κατάλληλων ενδείξεων δόσης πλήρους περιστροφής. Σ' αυτό το σημείο ελέγχετε ότι έχετε τη σωστή δόση.



Εικόνα Ν

Μετά από κάθε πλήρη περιστροφή βεβαιωθείτε ότι ο τριγωνικός δείκτης είναι απέναντι από τον δείκτη της δόσης (βλ. Εικόνα Ξ). Εάν έχετε καθορίσει μία λάθος δόση, απλά γυρίστε το κάλυμμα αντίστροφα (από τη φορά των δεικτών του ρολογιού) όσο πιο πολύ μπορείτε μέχρις ότου το πιάστρο να είναι πλήρως στη θέση του και αρχίστε από την αρχή. Μόλις καθοριστεί η σωστή δόση είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.



Εικόνα Ξ

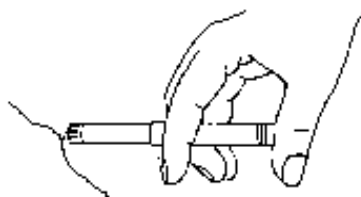
Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείτε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, πάρτε την πένα και κρατείστε την όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία περίπου 45°.

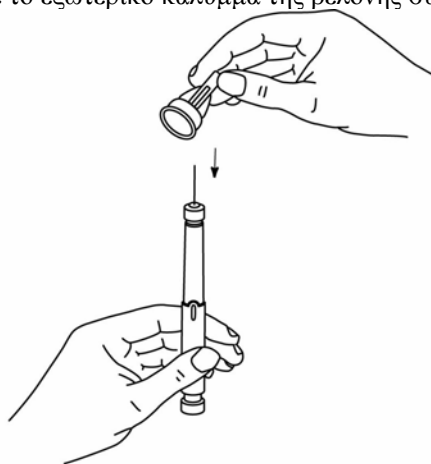
Μετά πιέστε το πίεστρο πλήρως προς τα κάτω (βλ. Εικόνα Ο).



Εικόνα Ο

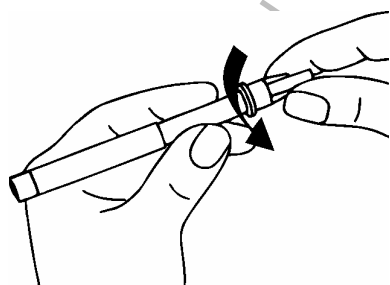
Κρατώντας πιεσμένο το πίεστρο αφήστε τη βελόνη σύριγγας στη θέση της για μερικά δευτερόλεπτα για να επιτρέψετε στο Virafeon, ενέσιμο διάλυμα, να κατανεμηθεί κάτω από το δέρμα, μετά βγάλτε την.

Προσεκτικά επανατοποθετείστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (βλ. Εικόνα Π).

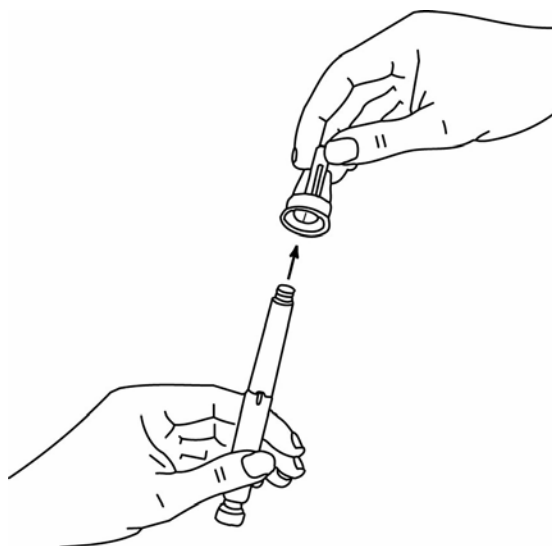


Εικόνα Π

Ξεβιδώστε πλήρως τη βελόνη σύριγγας χρησιμοποιώντας μία κίνηση αντίστροφη της φοράς των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει στην εικόνα Ρ. Μετά βγάλτε την προσεκτικά από την πένα και πετάξτε τη βελόνη σύριγγας με το κάλυμμα (βλ. Εικόνα Σ).

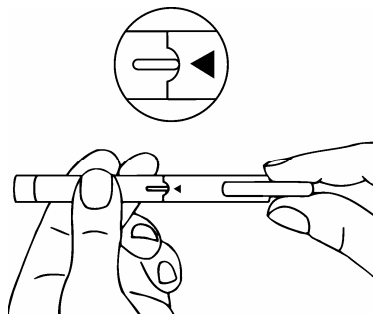


Εικόνα Ρ



Εικόνα Σ

Επανατοποθετείστε το κάλυμμα της πένας έτσι ώστε ο τριγωνικός δείκτης να είναι πάλι απέναντι από τον δείκτη της δΟΣΟΛΟΓΙΑΣ όπως δείχνει η Εικόνα T. Μετά ξαναβάλτε την πένα στο ψυγείο.



Εικόνα T

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viraferon, 60 εκατομμύρια ΔΜ ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων
Ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Viraferon και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Viraferon
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Viraferon
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viraferon
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRAFERON ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Viraferon (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών. Το Viraferon χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το Viraferon χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Viraferon.
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φαρμακευτικές αγωγές που καταστρέφουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληψίας (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστρέφει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).
- εάν έχετε θυροειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων.**

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Viraferon:

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. (βλ. Εγκυμοσύνη).
- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή. Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Viraferon»).
- εάν εσείς είχατε ποτέ κατάθλιψη ή αναπτύξατε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Viraferon (βλ. παράγραφο 4).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.
- σε περίπτωση που παίρνετε Viraferon, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε μία λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συρίττουσα αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης, υποβάλεστε σε θεραπεία για HIV, παρακαλούμε δείτε **Χρήση άλλων φαρμάκων**.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία Viraferon και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Viraferon και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας, πολλά παιδιά δεν αναπτύχθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο πολύ όπως αναμενόταν. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά από τη θεραπεία, αυτή η τάση γενικά αντιστράφηκε παρόλο που λίγα παιδιά δεν επέστρεψαν στο προηγούμενο ποσοστό αύξησης μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονία, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Το Viraferon θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλες τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτές που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η λακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη Viraferon και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Χρήση του Viraferon με τροφές και ποτά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viraferon, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς και ο σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς και η σύντροφός σας πρέπει ο καθένας να χρησιμοποιεί μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το προϊόν βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε Viraferon. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χειρίζετε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση εξ αιτίας αυτού του φαρμάκου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ VIRAFERON

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Viraferon ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μην μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του Viraferon σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα Β: 5 έως 10 εκατομμύρια ΔΜ 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (μέρα παρά μέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μία διαφορετική δόση του Viraferon μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί Viraferon σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Viraferon είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το Viraferon συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το Viraferon ενίεται με μία κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Χορηγείται μία δόση Viraferon κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το Viraferon χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το Viraferon, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το Viraferon για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Viraferon από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viraferon

Εάν χορηγείτε μόνος σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Viraferon σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το προϊόν κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viraferon μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν Viraferon μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Παιδιατρική χρήση: Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με Viraferon και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε Viraferon και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο Viraferon. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγή συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός ικανοποιητικών ορίων.

Στην αρχή της θεραπείας με Viraferon, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς): πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, απώλεια τριχών, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής

λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 100 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 10 ασθενείς):

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάνψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κοιλιακό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, δάχτυλα χεριών και ποδιών πολύ ευαίσθητα στο κρύο, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς, αλλά λιγότεροι από 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότεροι από 1 σε κάθε 10.000 ασθενείς):

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμοραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς, μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασμα και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Viraferon σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού).

Σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν άλλες παρενέργειες, που δεν αναφέρονται πιο πάνω. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRAFERON

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Κάθε πένα προορίζεται για μία μέγιστη περίοδο χρήσης τεσσάρων εβδομάδων και μετά πρέπει να απορρίπτεται. Σε περίπτωση που καθυστερήσατε κατά λάθος να ξαναβάλετε την πένα στο ψυγείο μέσα στην περίοδο των τεσσάρων εβδομάδων χρήσης, επιτρέπεται η έκθεσή της στους 25°C για μία μέγιστη χρονική περίοδο 48 ωρών (δύο ημερών).

Ανάλογα με τη δόση σας, μπορεί να απομείνουν στη συσκευασία επιπλέον βελόνες και επιθέματα. Παρακαλείσθε να τα απορρίψετε με κατάλληλο τρόπο και με ασφάλεια.

Να μη χρησιμοποιείται το Viraferon μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Viraferon εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του Viraferon.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Viraferon

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b, 60 εκατομμύρια ΔΜ/πένα
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δινάτριο άλας του αιθυλενοδιαμίνου τετραοξικού οξέως, χλωριούχο νάτριο, μετα-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και νερό για ενέσεις.

Εμφάνιση του Viraferon και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το viraferon παρουσιάζεται σαν ενέσιμο διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φυσίγγιο από γυαλί.

Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενό της των 60 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 5 έως 20 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.

Το Viraferon είναι διαθέσιμο σε τρεις διαφορετικές συσκευασίες:

Viraferon, 60 εκατομμύρια ΔΜ/πένα, ενέσιμο διάλυμα.

- Συσκευασία της 1 πένας, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 πενών, 24 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 8 πενών, 96 βελόνων σύριγγας και 96 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Βέλγιο

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Παραγωγός:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel: + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Štrakova 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ VIRAFERON

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Viraferon. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση Viraferon. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε σας παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της ένεσης στον εαυτό σας.

Προετοιμασία

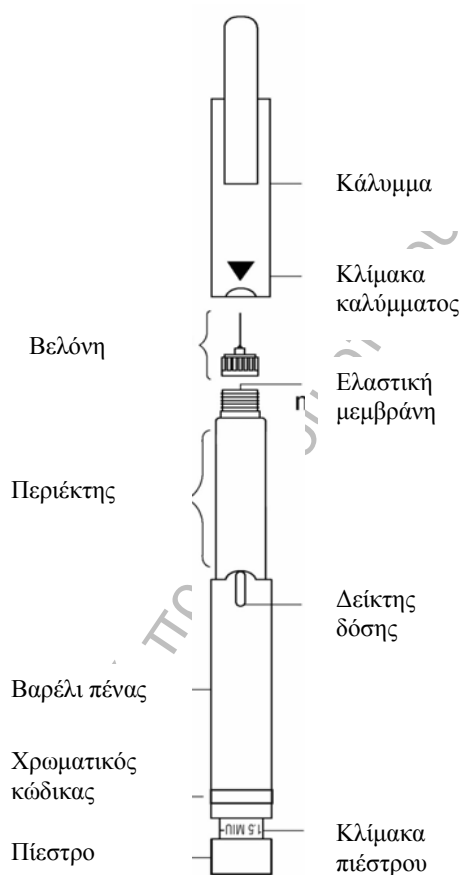
Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- την πένα πολλαπλών δόσεων Viraferon,
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (παρέχεται στη συσκευασία),
- ένα επίθεμα οινόπνευματος.

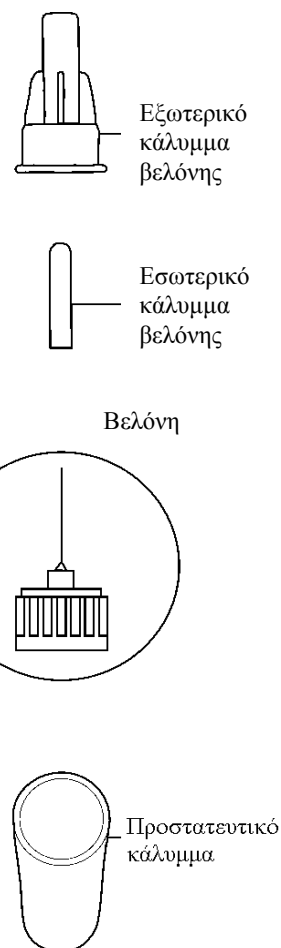
Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας. Χρησιμοποιείτε τις βελόνες σύριγγας που παρέχονται στη συσκευασία μόνο για το Viraferon. Χρησιμοποιείτε μία βελόνη ένεσης για κάθε δόση. Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου την ώρα ένεσης.

Τα διαγράμματα Α και Β σας δείχνουν όλα τα διαφορετικά μέρη της πένας και της βελόνης ένεσης. Τα πιο σημαντικά μέρη που πρέπει να σημειώσετε είναι τα παρακάτω:

- Η κλίμακα του πιέστρου σας δείχνει ποιά δόση έχει ρυθμιστεί.
- Η ταινία χρωματικού κώδικα ροζ και το πιέστρο βρίσκονται στο κάτω μέρος της πένας όπως την κρατάμε με το κάλυμμα προς τα επάνω.
- Η πένα μπορεί να πωματιστεί πλήρως όταν το τρίγωνο στην κλίμακα του καλύμματος είναι ευθυγραμμισμένο με τον δείκτη της δόσης στο βαρέλι.



Εικόνα Α



Εικόνα Β

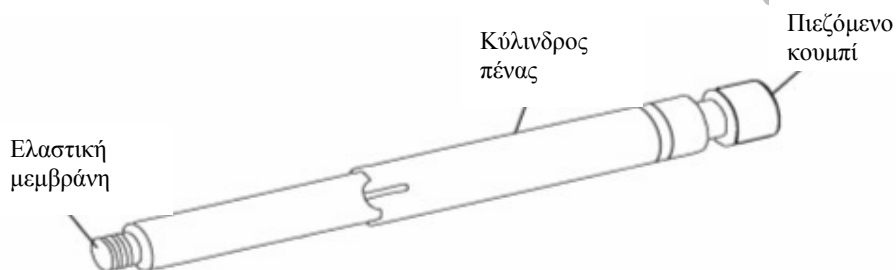
Μετρώντας τη δόση του Viraferon

Βγάλτε την πένα έξω από το ψυγείο περίπου μισή ώρα πριν τη χορήγηση της δόσης, έτσι ώστε το διάλυμα στην πένα όταν ενίεται να είναι σε θερμοκρασία δωματίου.

Όταν είσαστε έτοιμος να χορηγήσετε την ένεση προετοιμάστε την πένα σας όπως παρακάτω.

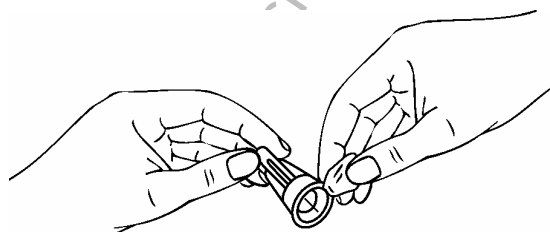
Ελέξτε ότι το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, είναι διάφανο και άχρωμο στην εμφάνιση πριν από τη χρήση. Εάν δεν έχει μία διάφανη ομοιόμορφη εμφάνιση ή εάν περιέχει σωματίδια, μην το χρησιμοποιείτε.

Βγάλτε το κάλυμμα της πέννας και απολυμάνετε την ελαστική μεμβράνη (βλ. Εικόνα Γ) με ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.



Εικόνα Γ

Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνη σύριγγας. Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας αποκαλύπτεται μόλις αφαιρεθεί το προστατευτικό κάλυμμα (βλ. Εικόνα Δ).

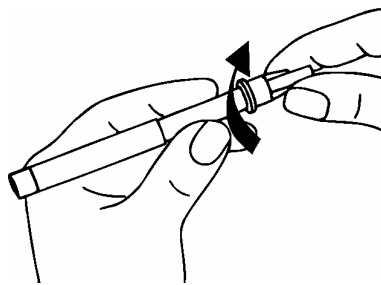


Εικόνα Δ

Πιέστε με προσοχή τη βελόνη σύριγγας στην πένα όπως δείχνεται στην Εικόνα Ε. (Παρατηρήστε ότι το πίσω μέρος της βελόνης σύριγγας που περιγράφηκε στο Στάδιο 3 θα τρυπήσει την ελαστική μεμβράνη που είχατε απολυμάνει προηγουμένως). Τώρα βιδώστε την βελόνη σύριγγας στην πένα με ασφάλεια γυρίζοντάς την προς τη διεύθυνση που γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού (βλ. Εικόνα ΣΤ).



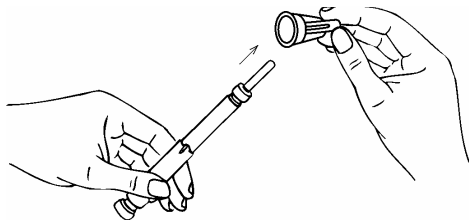
Εικόνα Ε



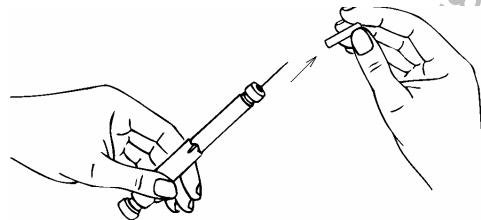
Εικόνα ΣΤ

Πρώτα αφαιρέστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (Εικόνα Ζ). Μετά αφαιρέστε προσεκτικά το εσωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας, έχοντας υπ' όψιν ότι τώρα θα εκτεθεί η

βελόνη σύριγγας. (Εικόνα Η). Φυλάξτε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας για να χρησιμοποιηθεί αργότερα.



Εικόνα Ζ

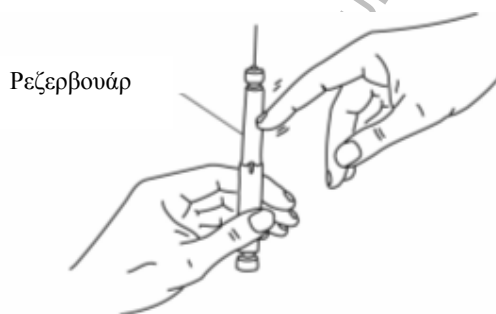


Εικόνα Η

Η πένα είναι τώρα έτοιμη να χρησιμοποιηθεί. Επειδή μπορεί να συγκεντρωθεί μια μικρή ποσότητα αέρα στην βελόνη σύριγγας και τον περιέκτη κατά τη φύλαξη, το επόμενο στάδιο είναι να αφαιρεθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα. Αυτό λέγεται Αφαίρεση-Αέρα.

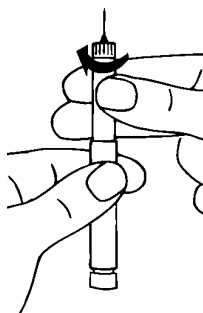
Κρατήστε το Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τη βελόνη σύριγγας προς τα επάνω.

Χτυπήστε τον περιέκτη με το δάκτυλό σας ώστε οι τυχόν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν προς το άνω μέρος του περιέκτη, αμέσως κάτω από τη βελόνη σύριγγας (Εικόνα Θ).



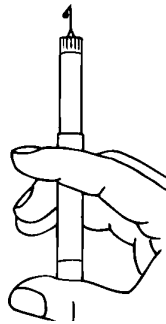
Εικόνα Θ

Κρατήστε την πένα από το βαρέλι και γυρίστε τον περιέκτη προς τη διεύθυνση που δείχνεται από το βέλος στο Διάγραμμα Ι (όπως γυρίζουν οι δείκτες του ρολογιού) μέχρι να αισθανθείτε ένα κλικ.



Εικόνα Ι

Κρατώντας την πένα προς τα πάνω, πατήστε το πίεστρο τελείως προς τα επάνω και δείτε εάν εμφανισθεί μία σταγόνα Viraferon, ενέσιμο διάλυμα στην άκρη της βελόνης σύριγγας (Παρατηρήστε τη σταγόνα στην άκρη της βελόνης σύριγγας στην Εικόνα Κ παρακάτω).

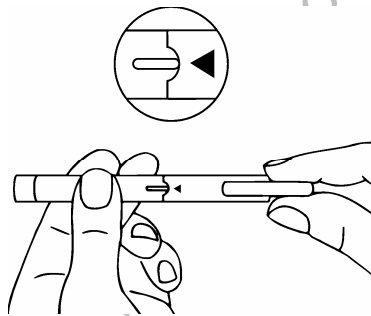


Εικόνα Κ

Εάν δεν εμφανισθεί καμία σταγόνα, χρησιμοποιείστε μια διαφορετική πένα, και επιστρέψτε την ελαττωματική πένα στον προμηθευτή σας.

Σημείωση: μπορεί να παραμείνει λίγος αέρας μέσα στην πένα, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό μια και έχετε αφαιρέσει τον αέρα από τη βελόνη σύριγγας και η δόση θα είναι ακριβής.

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα του Viraferon, ενέσιμο διάλυμα, πένα πολλαπλών δόσεων με τον «τριγωνικό δείκτη» απέναντι από τον δείκτη της δοσολογίας όπως βλέπετε στην Εικόνα Λ.



Εικόνα Λ

Η πένα είναι τώρα έτοιμη για να ορίσετε τη δόση. Για το επόμενο στάδιο κρατήστε την πένα στο μέσο του βαρελιού. Αυτό θα επιτρέψει την ελεύθερη κίνηση του πιάστρου, εξασφαλίζοντας τον καθορισμό της σωστής δόσης.

Για να καθορίσετε την απαιτούμενη δόση, κρατήστε την πένα οριζοντίως από το βαρέλι με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, γυρίστε το κάλυμμα προς τη διεύθυνση των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει το βέλος στο Διάγραμμα Μ. Θα παρατηρήσετε το πιάστρο να ανυψώνεται, δείχνοντας τη δόση που καθορίζεται. Για να καθορίσετε τη σωστή δόση, γυρίστε το κάλυμμα τόσες φορές όσες περιγράφεται παρακάτω:

Αριθμός περιστροφών και “κλικ”

Αντιστοιχούσα δόση
(εκατομμύρια ΔΜ)
χρησιμοποιώντας Viraferon,
ενέσιμο διάλυμα, πένα
πολλαπλών δόσεων
60 εκατομμύρια ΔΜ/πένα

1 πλήρης περιστροφή (5 κλικ)

5

6 κλικ

6

7 κλικ

7

8 κλικ

8

9 κλικ

9

2 πλήρεις περιστροφές (10 κλικ)

10

11 κλικ

11

12 κλικ

12

13 κλικ

13

14 κλικ

14

3 πλήρεις περιστροφές (15 κλικ)

15

16 κλικ

16

17 κλικ

17

18 κλικ

18

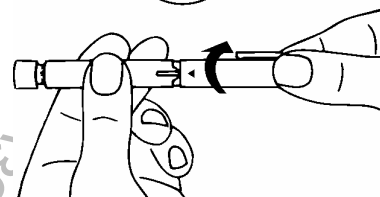
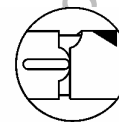
19 κλικ

19

4 πλήρεις περιστροφές (20 κλικ)*

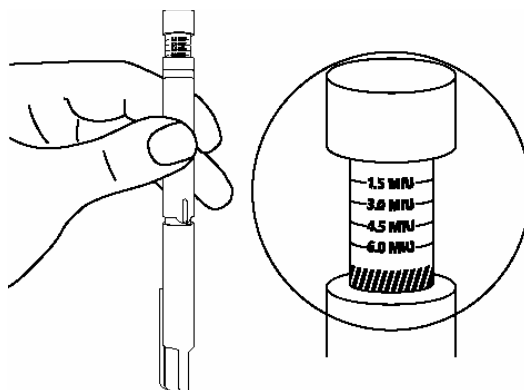
20

*4 πλήρεις περιστροφές αντιστοιχούν στη μέγιστη δόση που χορηγείται με μία ένεση. Η πένα έχει σχεδιασθεί για να απελευθερώνει το περιεχόμενο της των 60 εκατομμυρίων ΔΜ σε δόσεις που κυμαίνονται από 5 έως 20 εκατομμύρια ΔΜ. Η πένα θα απελευθερώσει ένα μέγιστο 12 δόσεων των 5 εκατομμυρίων ΔΜ σε μία περίοδο που να μην υπερβαίνει 4 εβδομάδες.



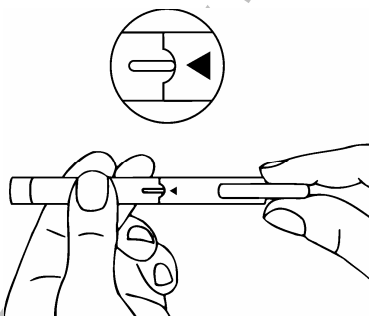
Εικόνα Μ

Η κλίμακα του πιέστρου θα σας δείξει τη δόση που έχετε καθορίσει (βλ. Εικόνα Ν παρακάτω). Για δόσεις που αντιστοιχούν σε πλήρεις περιστροφές, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί με την ένδειξη της σωστής δόσης. Για δόσεις που αντιστοιχούν σε ενδιάμεσα κλικ μεταξύ πλήρων περιστροφών, η κλίμακα θα πρέπει να ευθυγραμμισθεί μεταξύ των δύο κατάλληλων ενδείξεων δόσης πλήρους περιστροφής. Σ' αυτό το σημείο ελέγχετε ότι έχετε τη σωστή δόση.



Εικόνα Ν

Μετά από κάθε πλήρη περιστροφή βεβαιωθείτε ότι ο τριγωνικός δείκτης είναι απέναντι από τον δείκτη της δόσης (βλ. Εικόνα Ξ). Εάν έχετε καθορίσει μία λάθος δόση, απλά γυρίστε το κάλυμμα αντίστροφα (από τη φορά των δεικτών του ρολογιού) όσο πιο πολύ μπορείτε μέχρις ότου το πίεστρο να είναι πλήρως στη θέση του και αρχίστε από την αρχή. Μόλις καθοριστεί η σωστή δόση είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.



Εικόνα Ξ

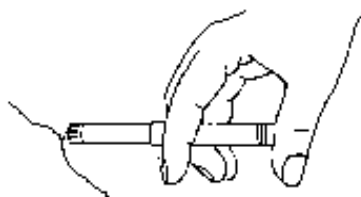
Κάνοντας την ένεση του διαλύματος

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός : μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου προσώπου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός χρησιμοποιείτε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα. Αλλάξτε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή.

Με το ένα χέρι πιάστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, πάρτε την πένα και κρατείστε την όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε την βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει σε μία γωνία περίπου 45°.

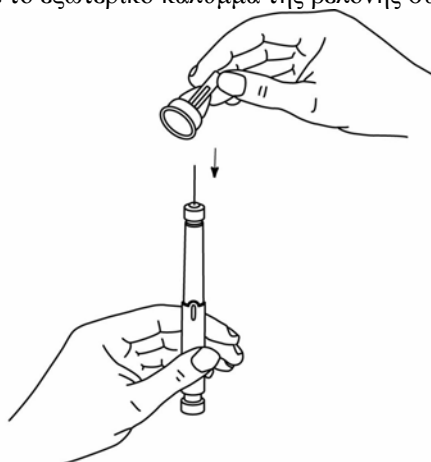
Μετά πιέστε το πίεστρο πλήρως προς τα κάτω (βλ. Εικόνα Ο).



Εικόνα Ο

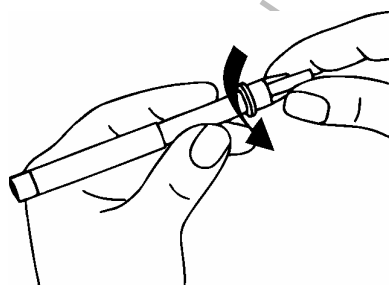
Κρατώντας πιεσμένο το πίεστρο αφήστε τη βελόνη σύριγγας στη θέση της για μερικά δευτερόλεπτα για να επιτρέψετε στο Viraféron, ενέσιμο διάλυμα, να κατανεμηθεί κάτω από το δέρμα, μετά βγάλτε την.

Προσεκτικά επανατοποθετείστε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνης σύριγγας (βλ. Εικόνα Π).

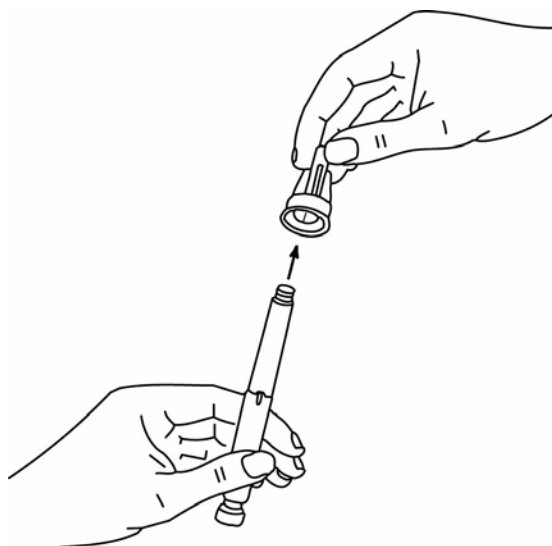


Εικόνα Π

Ξεβιδώστε πλήρως τη βελόνη σύριγγας χρησιμοποιώντας μία κίνηση αντίστροφη της φοράς των δεικτών του ρολογιού όπως δείχνει στην εικόνα Ρ. Μετά βγάλτε την προσεκτικά από την πένα και πετάξτε τη βελόνη σύριγγας με το κάλυμμα (βλ. Εικόνα Σ).

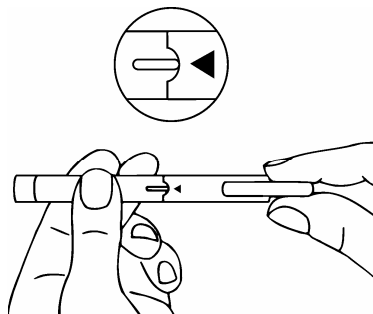


Εικόνα Ρ



Εικόνα Σ

Επανατοποθετείστε το κάλυμμα της πένα έτσι ώστε ο τριγωνικός δείκτης να είναι πάλι απέναντι από τον δείκτη της δοσολογίας όπως δείχνει η Εικόνα T. Μετά ξαναβάλτε την πένα στο ψυγείο.



Εικόνα T