LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 1 miljon RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 1 miljon RÜ interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest.
Pärast lahustamist, 1 ml sisaldab 1 miljon RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Valge või kreemikas pulber.
Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse

Ravimil on müügiluba lõppenud

kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon'i eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa-interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon'i ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Pakendi on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Patsientidele, kes saavad regulaarselt ja korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, tuleks kaaluda asjakohase vaktsineerimise (A- ja B-hepatiit) vajalikkust.

Inimese verest või plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tekkida võivate infektsioonide vältimiseks kasutatavate standardsete meetodite hulka kuulub doonorite valik, iga üksiku vereannetuse ja kogutud plasma skriining infektsioonile spetsiifiliste markerite osas ja viiruste inaktiveerimiseks või eemaldamiseks tõhusate tootmistsüklite lisamine. Vaatamata sellele ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada võimalikku infektsiooni ülekannet. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Viraferon manustamisel patsiendile on väga soovitatav iga kord üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik patsienti ja toote partiid seostada.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 % Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada

ravimi on müügiluba lõpenud

kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni

Ravimi on müügiloa lõpetanud

või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon'i koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon'i kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon'i tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Ravimi on müügiluba lõppenud

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Närvisüsteemi häired[§]	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma[§]
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad[§], retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus[§], optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas[§]
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Väga harv:	Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Ülekantavate ainete ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage:	 Alopeetsia, lööve

Paivimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	Naised: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire Mehed: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab $2{,}6 \times 10^8$ RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Ravimi on müügiluba lõpperuba

Viraferon'i koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga						
	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

<u>Pika-ajalise efektiivsuse andmed</u>
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis vähendab maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

<u>Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:</u>
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise

Ravimi on müügiluba lõppenud

ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6 Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel		
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Ravimil on müügiluba lõppenud

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin,
Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Inimese seerumi albumiin.

Lahusti: süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Ravimi on müügiloa lõppenud

3 aastat.

Pärast lahustamist: soovitatav on ravim kasutada koheselt. Kuigi, temperatuuril 25 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks ja/või ambulatoorsetes tingimustes lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei lahustata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

24 mg pulbrit (vastavalt 1 miljon RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
lisaks 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks parenteraalseks manustamiseks: Viraferon väljastatakse pulbrilisel kujul, üheannuseliseks kasutamiseks tugevusega 1 miljonit RÜ/ml. Viaali sisu tuleb lahustada 1 ml süstevees. Valmislahus on isotooniline parenteraalseks manustamiseks.

Pulbri lahustamisel tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid, et vältida mikrobioloogilist saastamist (vaata pakendi infoleht).

Kasutades steriilset süstalt ja süstenõela, viige 1 ml süstevett viaali, kus on Viraferon pulber. Loksutage kergelt, et kiirendada pulbri lahustumist. Seejärel tuleb steriilsesse süstlasse võtta vajalik annus ning süstida.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Valmistatud lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ravimil on müügiluba lõppenud

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 3 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 3 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest.
Pärast lahustamist, 1 ml sisaldab 3 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Valge või kreemikas pulber.
Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks Kroonilise C-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse

Ravimil on müügiluba lõppenud

kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon'i eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Pakendi on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Patsientidele, kes saavad regulaarselt ja korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, tuleks kaaluda asjakohase vaktsineerimise (A- ja B-hepatiit) vajalikkust.

Inimese verest või plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tekkida võivate infektsioonide vältimiseks kasutatavate standardsete meetodite hulka kuulub doonorite valik, iga üksiku vereannetuse ja kogutud plasma skriining infektsioonile spetsiifiliste markerite osas ja viiruste inaktiveerimiseks või eemaldamiseks tõhusate tootmistsüklite lisamine. Vaatamata sellele ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada võimalikku infektsiooni ülekannet. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Viraferon manustamisel patsiendile on väga soovitatav iga kord üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik patsienti ja toote partiid seostada.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanud kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada

ravimi on müügiluba lõpenud

kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineeritud ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni

Ravimi on müügiloa lõpetanud

või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Ravimi on müügiluba lõppenud

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Närvisüsteemi häired[§]	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma[§]
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad[§], retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus[§], optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas[§]
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Väga harv:	Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Ülekantavate ainete ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage:	 Alopeetsia, lööve

Paivimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	Naised: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire Mehed: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab $2{,}6 \times 10^8$ RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Raviml on müügiluba lõppenud

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

Ravimil on müügiluba lõppenud

	Uuring 1[1]			Uuring 2[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Ravimi on müügiluba lõppenud

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6 Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel		
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; $AUC_{0\text{-}24}$ (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor

Ravimi on müügiluba lõppenud

tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin,
Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Inimese seerumi albumiin.

Lahusti: süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ravimil on müügiloa lõppenud

Pärast lahustamist: soovitatav on ravim kasutada koheselt. Kuigi, temperatuuril 25 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks ja/või ambulatoorsetes tingimustes lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle neljanädalase perioodi jooksul ära ei lahustata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

24 mg pulbrit (vastavalt 3 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
lisaks 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1

Või

24 mg pulbrit (vastavalt 3 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
Pakendi suurus 6
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks parenteraalseks manustamiseks: Viraferon väljastatakse pulbrilisel kujul, üheannuseliseks kasutamiseks tugevusega 3 miljonit RÜ/ml. Viaali sisu tuleb lahustada 1 ml süstevees. Valmislahus on isotooniline parenteraalseks manustamiseks.

Pulbri lahustamisel tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid, et vältida mikrobioloogilist saastamist (vaata pakendi infoleht).

Kasutades steriilset süstalt ja süstenõela, viige 1 ml süstevett viaali, kus on Viraferon pulber. Loksutage kergelt, et kiirendada pulbri lahustumist. Seejärel tuleb steriilsesse süstlasse võtta vajalik annus ning süstida.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Valmistatud lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SP Europe
73, rue de Stalle

Ravimil on müügiluba lõppenud

B-1180 Bruxelles
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 5 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 5 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest.
Pärast lahustamist, 1 ml sisaldab 5 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Valge või kreemikas pulber.
Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse

Ravimil on müügiluba lõppenud

kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Paivmil on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Patsientidele, kes saavad regulaarselt ja korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, tuleks kaaluda asjakohase vaktsineerimise (A- ja B-hepatiit) vajalikkust.

Inimese verest või plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tekkida võivate infektsioonide vältimiseks kasutatavate standardsete meetodite hulka kuulub doonorite valik, iga üksiku vereannetuse ja kogutud plasma skriining infektsioonile spetsiifiliste markerite osas ja viiruste inaktiveerimiseks või eemaldamiseks tõhusate tootmistsüklite lisamine. Vaatamata sellele ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada võimalikku infektsiooni ülekannet. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Viraferon manustamisel patsiendile on väga soovitatav iga kord üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik patsienti ja toote partiid seostada.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada

ravimi on müügiluba lõpenud

kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni

Ravimi on müügiloa lõpetanud

või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Ravimi on müügiluba lõppenud

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Närvisüsteemi häired[§]	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma[§]
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad[§], retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus[§], optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas[§]
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Väga harv:	Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Ülekantavate ainete ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage:	 Alopeetsia, lööve

Paivimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	Naised: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire Mehed: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Raviml on müügiluba lõppenud

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga						
	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske

Preparaadi on müügiluba lõppenud

progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6 Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel		
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Ravimil on müügiluba lõppenud

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin,
Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Inimese seerumi albumiin.

Lahusti: süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Ravimi on müügiloa lõppenud

3 aastat.

Pärast lahustamist: soovitatav on ravim kasutada koheselt. Kuigi, temperatuuril 25 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks ja/või ambulatoorsetes tingimustes lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle neljanädalase perioodi jooksul ära ei lahustata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

24 mg pulbrit (vastavalt 5 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
lisaks 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1

Või

24 mg pulbrit (vastavalt 5 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
Pakendi suurus 6
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks parenteraalseks manustamiseks: Viraferon väljastatakse pulbrilisel kujul, üheannuseliseks kasutamiseks tugevusega 5 miljonit RÜ. Viaali sisu tuleb lahustada 1 ml süstevees. Valmislahus on isotooniline parenteraalseks manustamiseks.

Pulbri lahustamisel tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid, et vältida mikrobioloogilist saastamist (vaata pakendi infoleht).

Kasutades steriilset süstalt ja süstenõela, viige 1 ml süstevett viaali, kus on Viraferon pulber. Loksutage kergelt, et kiirendada pulbri lahustumist. Seejärel tuleb steriilsesse süstlasse võtta vajalik annus ning süstida.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Valmistatud lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ravimil on müügiloba lõppenud

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest.
Pärast lahustamist, 1 ml sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Valge või kreemikas pulber.
Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse

Ravimil on müügiluba lõppenud

kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Paivinil on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Patsientidele, kes saavad regulaarselt ja korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, tuleks kaaluda asjakohase vaktsineerimise (A- ja B-hepatiit) vajalikkust.

Inimese verest või plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tekkida võivate infektsioonide vältimiseks kasutatavate standardsete meetodite hulka kuulub doonorite valik, iga üksiku vereannetuse ja kogutud plasma skriining infektsioonile spetsiifiliste markerite osas ja viiruste inaktiveerimiseks või eemaldamiseks tõhusate tootmistsüklite lisamine. Vaatamata sellele ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada võimalikku infektsiooni ülekannet. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Viraferon manustamisel patsiendile on väga soovitatav iga kord üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik patsienti ja toote partiid seostada.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada

ravimi on müügiluba lõpenud

kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni

Ravimi on müügiloa lõpparvud

või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Ravimi on müügiluba lõppenud

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringus osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Närvisüsteemi häired[§]	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma[§]
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad[§], retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus[§], optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas[§]
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Väga harv:	Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Ülekantavate ainete ohutuse kohta vt lõik 4.4.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage:	 Alopeetsia, lööve

Paivimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	Naised: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire Mehed: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Ravimi on müügiluba lõpperuud

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga						
	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis vähendab maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise

Ravimi on müügiluba lõppenud

ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6 Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel		
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Ravimi omaduste loppenud

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin,
Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Inimese seerumi albumiin.

Lahusti: süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Ravimil on müügiloa lõpptekst

3 aastat.

Pärast lahustamist: soovitatav on ravim kasutada koheselt. Kuigi,temperatuuril 25 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks ja/või ambulatoorsetes tingimustes lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei lahustata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

24 mg pulbrit (vastavalt 10 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
lisaks 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1 ja 10

Või

24 mg pulbrit (vastavalt 10 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (butüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen)
ja 1 ml süstevesi ampullis (tüüp I klaas)
Pakendi suurus 6
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks parenteraalseks manustamiseks: Viraferon väljastatakse pulbrilisel kujul, üheannuseliseks kasutamiseks tugevusega 10 miljonit RÜ. Viaali sisu tuleb lahustada 1 ml süstevees. Valmislahus on isotooniline parenteraalseks manustamiseks.

Pulbri lahustamisel tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid, et vältida mikrobioloogilist saastamist (vaata pakendi infoleht).

Kasutades steriilset süstalt ja süstenõela, viige 1 ml süstevett viaali, kus on Viraferon pulber. Loksutage kergelt, et kiirendada pulbri lahustumist. Seejärel tuleb steriilsesse süstlasse võtta vajalik annus ning süstida.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Valmistatud lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 3 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal Viraferon süstelahust sisaldab 3 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 0,5 ml-s lahuses; üheannuseline viaal.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Ravim on müügiloa lõppenud

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ravimi on müügiluba lõpperuud

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga

Ravimi müügiluba lõppenud

hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

<u>Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine</u>
<u>Kilpnäärme funktsiooni jälgimine:</u> Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Ravimit on müügiloa lõppenud

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendidühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Ravimit on müügiloa lõpparend

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon§
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid§, pneumoniit§
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire§
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)§, makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva

Ravimil on müügiluba lõppenud

südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Väga sage: Sage:	Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	 Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

<u>Krooniline B-hepatiit:</u>

Ravimi ost müügiluba lõppenud

Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %

Ravimi on müügiluba lõpetatud

1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Ravimit on müügiloa lõpetanud

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni

Ravimil on müügiluba lõpetatud

poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või

Paivinii on müügiluba lõppenud

nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust (vastavalt 3 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
Pakendi suurus 1.

Või

0,5 ml lahust (vastavalt 3 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Ravimil on müügiluba lõppenud

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon süstelahust võib süstida kohe kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 5 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal Viraferon süstelahust sisaldab 5 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 0,5 ml-s lahuses; üheannuseline viaal.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Ravim on müügiloa lõppenud

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Ravimi on müügiluba lõpetanud

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ravimi on müügiluba lõpperuud

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga

Ravimi müügiluba lõppenud

hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Ravimit on müügiloa lõppenud

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Ravimit on müügiloa lõpprenud

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon§
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid§, pneumoniit§
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire§
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)§, makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva

Ravimil on müügiluba lõppenud

südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Väga sage: Sage:	Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	 Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

<u>Krooniline B-hepatiit:</u>

Ravimi ole müügiloa lõppenud

Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %

Ravimi on müügiluba lõpetatud

1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Ravimit on müügiloa lõpetanud

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus

Ravimil on müügiluba lõpetatud

12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6 Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel

Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid

Ravimil on müügiluba lõppenud

(vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust (vastavalt 5 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
Pakendi suurus 1

Või

0,5 ml lahust (vastavalt 5 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Ravim on müügiluba lõppenud

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon süstelahust võib süstida kohe kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal Viraferon süstelahust sisaldab 10 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 1 ml-s lahuses; üheannuseline viaal.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Ravim on müügiloa lõppenud

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos*)*.

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Ravimi on müügiluba lõpetanud

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ravimi on müügiluba lõpperuud

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga

Ravimi müügiluba lõppenud

hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

<u>Krooniline C-hepatiit:</u>
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

<u>Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine</u>
<u>Kilpnäärme funktsiooni jälgimine:</u> Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Ravimit on müügiloa lõppenud

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringus osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga

Ravimit on müügiloa lõpparend

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon§
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid§, pneumoniit§
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire§
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)§, makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva

Ravimil on müügiluba lõppenud

südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon, farüngiit
Sage:	Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage:	Hüpotüreoidism[§]
Sage:	Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Väga sage: Sage:	Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus Sage:	 Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

<u>Krooniline B-hepatiit:</u>

Ravimi ori müügiluba lõppenud

Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**
1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %

Ravimi on müügiluba lõpetatud

1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

[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.

Ravimit on müügiloa lõpetanud

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni

Ravimil on müügiluba lõpetatud

poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või

Paivinii on müügiluba lõppenud

nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

Ravimi on müügiluba lõppenud

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust (vastavalt 10 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
Pakendi suurus 1.

Või

1 ml lahust (vastavalt 10 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon süstelahust võib süstida kohe kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõpperuud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 18 miljonit RÜ/3 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal Viraferon süstelahust sisaldab 18 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 3 ml-s lahuses; mitmeannuseline viaal.

Üks ml lahust sisaldab 6 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi

Ravimi on müügiluba lõppenud

lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Ravimit on müügiluba lõppenud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Paivmil on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi

Ravimit on müügiluba lõpenud

kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

Ravimi ots müügiluba lõpenud

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja

aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga	
Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Harv: Väga harv: Teadmata:	Palpitatsioon, tahhükardia Kardiomüopaatia Müokardi infarkt, südame isheemia Arütmia
Vaskulaarsed häired Sage: Väga harv:	 Hüpertensioon Perifeerne isheemia, hüpotensioon§
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Väga sage: Sage: Väga harv:	 Düspnoe*, köha* Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha Kopsu infiltraadid§, pneumoniit§
Seedetrakti häired Väga sage: Sage: Väga harv: Teadmata:	 Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire§
Maksa ja sapiteede häired Sage: Väga harv:	 Hepatomegaalia Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage: Väga harv:	 Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine Psoriaas (esmane või ägenenud)§, makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage: Sage: Väga harv:	 Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu Artriit Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired Sage: Väga harv:	 Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage:	 Hüpotüreoidism[§]

Ravimi on müügiluba lõpetanud

Sage:	Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see

Ravimit on müügiluba lõppenud

seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi			
HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**

Ravimi on müügiloa lõppenud

1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

Ravimil on müügiluba tagenud

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon

Ravimi on müügiluba lõppenud

alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast pakendi esimest avamist: temperatuuril 2...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 28 päeva.
Mikrobioloogilisest aspektist võib ravimit pärast avamist säilitada 2...8 °C juures maksimaalselt 28 päeva. Teistsuguse kasutamise aja ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust (vastavalt 18 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
Pakendi suurus 1, 2 või 12

Ravim on müügiluba lõppenud

Või

3 ml lahust (vastavalt 18 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
lisaks 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni.
Pakendi suurus 1, 2 või 12
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon süstelahust võib süstida kohe kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal Viraferon süstelahust sisaldab 25 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 2,5 ml-s lahuses; mitmeannuseline viaal.

Üks ml lahust sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi

Ravimi on müügiluba lõppenud

lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:
Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Ravimit on müügiluba lõppenud

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

Viraferon'i võib manustada kasutades kas klaasist või plastikust ühekordset süstalt.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda

Ravimil on müügiluba lõppenud

alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel,

Paivmil on müügiluba lõppenud

kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi

Ravimi on müügiluba lõpenud

kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

Ravimi ots müügiluba lõpenud

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja

aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Raviml on müügiloa lõpetanud

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga	
Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus
Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage: Harv: Väga harv: Teadmata:	Palpitatsioon, tahhükardia Kardiomüopaatia Müokardi infarkt, südame isheemia Arütmia
Vaskulaarsed häired Sage: Väga harv:	 Hüpertensioon Perifeerne isheemia, hüpotensioon§
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Väga sage: Sage: Väga harv:	 Düspnoe*, köha* Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha Kopsu infiltraadid§, pneumoniit§
Seedetrakti häired Väga sage: Sage: Väga harv: Teadmata:	 Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire§
Maksa ja sapiteede häired Sage: Väga harv:	 Hepatomegaalia Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage: Väga harv:	 Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine Psoriaas (esmane või ägenenud)§, makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage: Sage: Väga harv:	 Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu Artriit Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired Sage: Väga harv:	 Sagenenud urineerimine Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage: Väga harv:	 Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik§, gripitaolised sümptomid§, asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne Valu süstekohas Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud Väga sage:	 Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel
§Vt lõik 4.4

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Ravimil on müügiluba lõpetanud

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired Väga sage:	 Hüpotüreoidism[§]

Ravimi on müügiluba lõpetanud

Sage:	Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]
Vigastus ja mürgistus	

Ravimil on müügiluba lõppenud

Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see

Ravimit on müügiluba lõppenud

seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**

Ravimi on müügiloa lõppenud

1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

Ravimil on müügiluba tõpenud

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon

Ravimi on müügiluba lõppenud

alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

Ravim on müügiluba lõppenud

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast pakendi esimest avamist: temperatuuril 2...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 28 päeva.
Mikrobioloogilisest aspektist võib ravimit pärast avamist säilitada 2...8 °C juures maksimaalselt 28 päeva. Teistsuguse kasutamise aja ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Kõlblikkusaja piires võib transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml lahust (vastavalt 25 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
Pakendi suurus 1, 2 või 12

Või

2,5 ml lahust (vastavalt 25 miljonit RÜ) viaalis (tüüp I klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi) ja rõhkklambriga (alumiinium) ning kaetud ümbrisega (polüpropüleen).
lisaks 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni.
Pakendi suurus 1
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon süstelahust võib süstida kohe kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb lahustatud ravimit enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 18 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 18 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 1,2 ml-s.

Üks ml lahust sisaldab 15 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 18 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 1,5 kuni 6 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 1,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:

Ravimi on müügiluba lõppenud

Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Ravimil on müügiloa lõppenud

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Revimid on müügiluba lõppenud

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH

Ravimi on müügilt täppenud

normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Ravimil on müügiluba alates 2002

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata

Ravimil on müügiluba lõppenud

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga	
Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus

Ravimil on müügiluba tingimused

Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripitaolised sümptomid[§], asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel

[§]Vt lõik 4.4

Pavimii on müügiluba lõpetatud

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia

Ravimit on müügiloa lõpetanud

Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see

Paviimi on müügiluba lõppenud

seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**

Ravimi on müügilt lõppenud

1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

Ravimil on müügiluba tõpenud

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon

Ravimi on müügiluba lõppenud

alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi q.s.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

15 kuud.

Temperatuuril 2 °C...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 27 ööpäeva. Mikrobioloogilisest aspektist võib pärast avamist toodet säilitada temperatuuril 2 °C...8 °C maksimaalselt 27 päeva. Teistsuguste kasutamise kestvuse ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,2 ml lahust (vastavalt 18 miljonit RÜ) süstelis, mille silindri (tüüp I klaas) üks ots on suletud korgiga (alumiinium), millel on vooder (bromobutüülkummi) ning teine ots on suletud varbkolviga (bromobutüülkummi)
lisaks 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
Pakendi suurus 1, 2 või 8
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Ravim on müügiluba lõppenud

Süstel väljastab koguannuse 18 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 1,5 kuni 6 miljonit RÜ. Süstel väljastab maksimaalselt 12 annust suurusega 1,5 miljonit RÜ ajavahemikus mitte üle 4 nädala.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon'i süstelahust mitmeannuselises süstelis manustatakse subkutaanselt pärast süstenõela kinnitamist ja ettenähtud annuse valimist süstelil.

Süstel tuleb võtta külmkapist välja umbes 30 minutit enne manustamist, et süstitav lahus soojeneks toatemperatuurini (mitte üle 25 ºC).

Täpne juhis ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Süstel on mõeldud kasutusperioodiks pikkusega maksimaalselt neli nädalat, mille järel tuleb süstel kõrvaldada. Iga uue annuse korral tuleb kasutada uut süstenõela. Pärast igakordset kasutamist tuleb süstenõel ohutult kõrvaldada ning süstel asetada kohe tagasi külmkappi. Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.
Väikseimate mõõdetavate annuste manustamiseks Viraferon süsteliga on kaasas piisaval hulgal nõelu ja tampoone. Instrueerige patsienti, et kõik lisanõelad ja –tampoonid, mis on pärast süstelist viimase annuse manustamist alles jäänud, tuleb korralikult ja ohutult kõrvaldada.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb enne Viraferon kasutamist seda visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 30 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 1,2 ml-s.

Üks ml lahust sisaldab 25 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 30 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 2,5 kuni 10 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 2,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:

Ravimi on müügiluba lõppenud

Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Ravimil on müügiloa lõppenud

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH

Ravimi on müüdilt lõppenud

normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata

Ravimil on müügiluba lõppenud

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga	
Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus

Ravimil on müügiluba tühistatud

Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripitaolised sümptomid[§], asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel

[§]Vt lõik 4.4

Pavimii on müügiluba lõpetatud

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia

Ravimiit on mõeldud ainult lõpptarbijale

Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see

Paviimi on müügiluba lõppenud

seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi

HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**

Ravimi on müügiloa lõppenud

1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

Ravimil on müügiluba tõpenud

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon

Ravimi on müügiluba lõppenud

alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi q.s.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

15 kuud.

Temperatuuril 2 °C...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 27 ööpäeva. Mikrobioloogilisest aspektist võib pärast avamist toodet säilitada temperatuuril 2 °C...8 °C maksimaalselt 27 päeva. Teistsuguste kasutamise kestvuse ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,2 ml lahust (vastavalt 30 miljonit RÜ) süstelis, mille silindri (tüüp I klaas) üks ots on suletud korgiga (alumiinium), millel on vooder (bromobutüülkummi) ning teine ots on suletud varbkolviga (bromobutüülkummi)
lisaks 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
Pakendi suurus 1, 2 või 8
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Ravim on müügiluba lõppenud

Süstel väljastab koguannuse 30 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 2,5 kuni 10 miljonit RÜ. Süstel väljastab maksimaalselt 12 annust suurusega 2,5 miljonit RÜ ajavahemikus mitte üle 4 nädala.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon'i süstelahust mitmeannuselises süstelis manustatakse subkutaanselt pärast süstenõela kinnitamist ja ettenähtud annuse valimist süstelil.

Süstel tuleb võtta külmkapist välja umbes 30 minutit enne manustamist, et süstitav lahus soojeneks toatemperatuurini (mitte üle 25 ºC).

Täpne juhis ravimi kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Süstel on mõeldud kasutusperioodiks pikkusega maksimaalselt neli nädalat, mille järel tuleb süstel kõrvaldada. Iga uue annuse korral tuleb kasutada uut süstenõela. Pärast igakordset kasutamist tuleb süstenõel ohutult kõrvaldada ning süstel asetada kohe tagasi külmkappi. Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.
Väikseimate mõõdetavate annuste manustamiseks Viraferon süsteliga on kaasas piisaval hulgal nõelu ja tampoone. Instrueerige patsienti, et kõik lisanõelad ja –tampoonid, mis on pärast süstelist viimase annuse manustamist alles jäänud, tuleb korralikult ja ohutult kõrvaldada.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb enne Viraferon kasutamist seda visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 60 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 60 miljonit RÜ rekombinantset interferooni alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E.coli* tüvest, 1,2 ml-s.

Üks ml lahust sisaldab 50 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 60 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 5 kuni 20 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Lahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit: Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (HBV-DNA või HbeAg esinemine), suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsiendid:
Viraferon on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed seerumi HCV-RNA või anti HCV suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse Viraferon'i kombineerimine ribaviriiniga.

Lapsed ja noorukid:
Viraferon on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi, hinnates tõendeid haiguse progresseerumise kohta, sh maksapõletiku ja fibroosi esinemist; samuti ravivastuse saavutamise prognostilisi faktoreid - HCV genotüüpi ja viiruskoopiate hulka. Tuleb võrrelda ravist saadavat oodatavat kasu laste kliinilistes uuringutes leitud ohutusnäitajatega (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Kui Viraferon ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb Viraferon ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

Krooniline B-hepatiit: Soovitatav annus on 5…10 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm^3, granulotsüüte < 1000/mm^3, trombotsüüte < 100000/mm^3) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50 % võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm^3), raske neutropeenia (< 750/mm^3) või raske trombotsütopeenia (< 70000/mm^3) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3…4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb Viraferon ravi katkestada.

Krooniline C-hepatiit: Viraferon'i soovitatav annus täiskasvanule on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid: Interferooni alfa-2b manustatakse 3 miljonit RÜ/m^2 subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud):
Viraferon'i manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga.

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

Esmased patsiendid:
Täiskasvanud: Ribaviriiniga kombineerimisel Viraferon'i efektiivsus suureneb. Viraferon eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga:
Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada Viraferon'i ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCA-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viirusehulgaga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (st kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

Viraferon monoteraapia:

Ravimi on müügiluba lõppenud

Viraferon monoteraapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12 kuni 18 kuud.

Viraferon monoteraapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

Lapsed ja noorukid: Viraferon'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

Genotüüp 1: Soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96 %). Viroloogiline ravivastus on defineeritud kui HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri 12-ndal ravinädalal. Nendel patsientidel ravi katkestatakse.
Genotüüp 2/3: Soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Viroloogiline ravivastus pärast 1 aasta kestnud ravi ja 6 kuud kestnud jälgimisperioodi oli 36 % genotüübil 1 ja 81 % genotüübil 2/3/4.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, nt ravimata südame paispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsipiendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.

Lastel ja noorukitel:
- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus interferoon alfa-2b-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõikidele patsientidele:

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS): Mõnede patsientide puhul on Viraferon ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud laste ja noorukite puhul on enesetapumõtetest ja –katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *versus* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa- interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul, kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidimõtteid, on soovitatav ravi Viraferon-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Ravimil on müügiloa lõppenud

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui Viraferon ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) interferoon alfa-2b suhtes on Viraferon ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete puhul ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks modifitseerida patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi Viraferon'iga. Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Viraferon ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

Viraferon ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja palavikuga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva palaviku põhjused.

Viraferon'i tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve puhul. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga haigete puhul.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad palavik, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi interferoon alfaga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravi puhul alfa-interferooniga, on seda kirjeldatud ka alfa-interferoonravi saavatel onkoloogilistel haigetel. Kohene alfa-interferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

Harvadel juhtudel tekivad alfa-interferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sh võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes Viraferon ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, nt suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on Viraferon'iga ravi ajal soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleks kaaluda Viraferon ravi katkestamist.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatia juhud, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on kõrgete Viraferon'i annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südame paispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb Viraferon ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka Viraferon ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel haigetel on kirjeldatud interferoon alfa toimel haiguse ägenemist, on Viraferon'i kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfa-interferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

Alfa-interferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest. Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel. Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi järkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoteraapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).
Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoon-ravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroid-ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Kroonilise hepatiidiga haigetel tuleb Viraferon ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võiks viidata maksa dekompensatsioonile.

Krooniline C-hepatiit:
Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (nt genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnituseta. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

Monoteraapia: Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel Viraferon'iga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8 %-l Viraferon ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas Viraferon võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise hepatiit C ravi Viraferon'iga, tuleks kontrollida seerumi türeoid-stimuleeriva hormooni (TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse mingi kilpnäärme talitlushäire, tuleks seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib Viraferon raviga alustada. Kui Viraferon ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäiretele viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib Viraferon ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. Viraferon ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka lapsed ja noorukid, kilpnäärme funktsiooni jälgimine).

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine
Kilpnäärme funktsiooni jälgimine: Umbes 12 % interferooniga alfa-2b ja ribaviriiniga ravitud lastest tekkis TSH tõus. 4 % lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne Viraferon-ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Viraferon raviga tohib alustada siis kui TSH

Ravimi on müüdilt lõppenud

normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Interferoon alfa-2b- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kipnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Kasv ja areng: 1-aastase ravikuuri ajal esines lineaarse pikkuskasvu vähenemist (keskmine vähenemine 9 %) ja kaalu juurdekasvu vähenemist (keskmine vähenemine 13 %). Pärast ravi lõppu 6 kuud kestnud jälgimisperioodi ajal täheldati üldiselt nende ilmingute pöörduvust. Vastavalt pikaajalise jälgimisperioodiga uuringu vahetulemustele esines siiski 84-st lapsest 12-l (14 %) > 15 protsendilist lineaarse pikkuskasvu vähenemist. Nendest 5-l (6 %) lapsel esines > 30 protsendiline lineaarse pikkuskasvu vähenemine hoolimata sellest, et ravi lõpetamisest oli möödunud üle 1 aasta. Lisaks, mittekliinilise juveniilse toksilisuse tulemused näitasid väheolulist, annusest sõltuvat kogukasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt lõik 5.3). Seetõttu peaks enne interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonravi algust väikestel lastel hindama riski ja kasu suhet. Arstidel soovitatakse ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi saavate laste kasvu jälgida. Puuduvad andmed ravimi pikaajalisest mõjust kasvule ja arengule ning seksuaalsele küpsemisele.

HCV/HIV koinfektsioon: HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. Viraferon'i ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.
HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Laboratoorsed testid:
Kõikidel patsientidel tuleb enne Viraferon ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

Hepatiit B või C ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALT tõuseb Viraferon ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib Viraferon ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALT suurenemise korral tuleb teostada kahenädalaste intervallidega maksa funktsionaalseid proove: ALT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Toime viljakusele: Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Narkootiliste-, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel Viraferon'iga tuleb olla ettevaatlik.

Viraferon koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. Viraferon'i tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad nt ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliini taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on interferoon alfaga (sh Viraferon'iga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfa-interferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

(Vaata ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus Viraferon'i manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele).

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Fertiilsetel meestel tuleb Viraferon-d kasutada ettevaatusega. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Interferoon alfa-2b kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viraferon-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleks enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga: Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Ribaviriin-ravi ei tohi kasutada rasedatel naistel. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised ja nende partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid ning nende naissoost partnerid peavad mõlemad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel Viraferon ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Viraferon manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (6 miljonit RÜ/m^2/nädalas karvrakulise leukeemia puhul, kuni 100 miljonit RÜ/m^2/nädalas melanoomi puhul) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks palavik, väsimus, peavalu ja müalgia. Palavik ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul Viraferon'i monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ Viraferon'i kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud kõrvaltoimete (raviga seotud) esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata

Ravimil on müügiluba lõppenud

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt esinenud kõrvaltoimed ainult Viraferon'i kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga	
Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Farüngiit*, viirusinfektsioon*
Sage:	Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit
Harv:	Kopsupõletik§
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia
Teadmata:	Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, trombootiline trombotsütopeeniline purpura
Immuunsüsteemi häired§	
Väga harv:	Sarkoidoos, sarkoidoosi halvenemine
Teadmata:	Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia§
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism§, hüpertüreoidism§
Väga harv:	Diabeet, ägenenud diabeet
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Anoreksia
Sage:	Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu
Väga harv:	Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia§, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired§	
Väga sage:	Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, agiteeritavus, närvilisus
Sage:	Segasusseisund, unehäire, libiido langus
Harv:	Suitsiidimõtted
Väga harv:	Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos sh hallutsinatsioonid
Teadmata:	Vaimse seisundi muutus§
Närvisüsteemi häired§	
Väga sage:	Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus
Sage:	Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia, neuropaatia, polüneuropaatia
Teadmata:	Mononeuropaatiad, kooma§
Silma kahjustused	
Väga sage:	Ähmastunud nägemine
Sage:	Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu
Harv:	Võrkkesta hemorraagiad§, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus§, optiline neuriit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatuse vähenemine, väikeste täpikeste esinemine nägemisväljas§
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Vertiigo, tinnitus

Ravimil on müügiluba tühistatud

Väga harv:	Kuulmise kadu, kuulmise häired
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Harv:	Kardiomüopaatia
Väga harv:	Müokardi infarkt, südame isheemia
Teadmata:	Arütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Väga harv:	Perifeerne isheemia, hüpotensioon[§]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Epistaksis, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsu infiltraadid[§], pneumoniit[§]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia
Sage:	Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide
Väga harv:	Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus
Teadmata:	Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire[§]
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegaalia
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh fataalne)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine
Sage:	Psoriaas (esmane või ägenenud)[§], makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine
Väga harv:	Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripitaolised sümptomid[§], asteenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne
Sage:	Valu süstekohas
Väga harv:	Süstekoha nekroos, näoturse
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need toimed ilmnesid ainult Viraferon'i kasutamisel

[§]Vt lõik 4.4

Pavimii on müügiluba lõpetatud

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka Viraferon monoteraapia korral.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaiguseta patsiendil on harva kirjeldatud kardiomüopaatiat, mis võib alfa-interferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfa-interferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuun-vahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpura, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste puhul üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, LDH, seerumi kreatiniini ja uurea lämmastiku sisalduse tõus. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnedel mitte-hepatiidiga haigetel, samuti mõnedel kroonilise hepatiit B-ga haigetel, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-st.

Pediaatriline populatsioon

Lapsed ja noorukid – krooniline C-hepatiit
Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6 % 118-st 3 kuni 16 aastasest lastest ja noorukitest. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel sarnane täiskasvanute populatsiooniga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu (keskmine kasvukiiruse vähenemine 9 %) kui kaalu juurdekasvu (keskmine vähenemine 13 %) protsentuaalne vähenemine (vt lõik 4.4). Lisaks esines enesetapu mõtteid või –katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4 % *vs* 1 %). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, palavikku, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30 % patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed
Väga sage (≥ 1/10) - Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid Väga sage: Sage:	 Viirusinfektsioon, farüngiit Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) Sage:	 Kasvajad (mittespetsiifilised)
Vere ja lümfisüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Aneemia, neutropeenia Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia

Ravimiit on mõeldud ainult lõpptarbijale

Endokriinsüsteemi häired Väga sage: Sage:	 Hüpotüreoidism[§] Hüpertüreoidism[§], virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired Väga sage: Sage:	 Anoreksia Hüpertriglütserideemia[§], hüperurikeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired[§] Väga sage: Sage:	 Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, agiteeritavus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia
Närvisüsteemi häired[§] Väga sage: Sage:	 Peavalu, pearinglus Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus
Silma kahjustused Sage:	 Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire
Vaskulaarsed häired Sage:	 Raynaud' haigus, kuumahood, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage:	 Düspnoe, tahhüpnoe, epistaksis, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine
Seedetrakti häired Väga sage: Sage:	 Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrandis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired Sage:	 Maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Väga sage: Sage:	 Alopeetsia, lööve Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapulaarne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused Väga sage:	 Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Neerude ja kuseteede häired Sage:	 Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage:	 <u>Naised</u>: amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire <u>Mehed</u>: munandivalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage: Sage:	 Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, palavik[§], gripisarnased sümptomid[§], halb enesetunne, ärrituvus Valu rinnakus, asteenia, turse, süstekoha valu
Uuringud Väga sage:	 Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus)[§]

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vigastus ja mürgistus Sage:	Naha rebestus

[§]Vt lõik 4.4

4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogiliselt aktiivse aine puhul, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Immunostimulaatorid, tsütokiinid ja immunomodulaatorid, interferoonid, interferoon alfa-2b, ATC-kood: L03AB05.

Viraferon on steriilne, stabiilne, kõrgelt puhastatud interferoon alfa-2b, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne interferoon alfa-2b on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19300 daltonit. See on saadud *E.coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b interferooni geen.

Viraferon'i aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset interferoon alfa-2b proteiini vastab 2,6 x 10^8 RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud (*International Units - IU*) on määratud võrreldes rekombinantse interferoon alfa-2b aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15000…21000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeensed ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfa-interferooni. Viraferon on klassifitseeritud kui rekombinantne interferoon alfa-2b.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (nt reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus märklaudrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimemehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne interferoon alfa-2b on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne interferoon alfa-2b pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo.* Kuigi rekombinantse interferoon alfa-2b antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see

Paviimi on müügiluba lõppenud

seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

Krooniline B-hepatiit:
Kaasaja kliiniline kogemus 4 kuni 6 kuu jooksul interferooniga alfa-2b ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBeAg ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Interferooni alfa-2b on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m^2 kaks korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines interferoon alfa-2b-ga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

Krooniline C-hepatiit:
Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47 %. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61 %, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6mg/kg, $p < 0,01$).

Täiskasvanud: Viraferon monoravi või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmas 2552 kroonilise C-hepatiidigai ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi Viraferon'i efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR analüüsil (> 100 koopia/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALT ebanormaalse sisaldusena seerumis.

Viraferon manustati annuses 3 miljonit RÜ kaks korda nädalas monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul peale ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad Viraferon'iga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravigruppides (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

Viraferon koosmanustamine ribaviriiniga suurendas Viraferon'i efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruse hulk. Kõikides alagruppides võib täheldada Viraferon + ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes Viraferon monoteraapiaga. Suhteline kasu Viraferon + ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alagrupis, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruse hulk) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda ≥ 80 % ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80 % raviks määratud kogusest (56 % *vs* 32 % uuringus C/I98-580).

Tabel 3 Püsiv viroloogiline ravivastus Viraferon + ribaviriiniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi			
HCV genotüüp	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Kõik genotüübid	**16 %**	**41 %**	**47 %**

Ravimi on müügiloa lõppenud

1. genotüüp	9 %	29 %	33 %
1. genotüüp ≤ 2 miljoni koopia/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotüüp > 2 miljoni koopia/ml	3 %	27 %	29 %
2/3. genotüüp	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)
I/R Viraferon (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said Viraferon'd pluss ribaviriini võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud interferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või Viraferon'd (3 milj. RÜ TIW) pluss ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 4 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Viraferon manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga *vs* pärast pegüleeritud interferoon alfa-2b manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1[1]			**Uuring 2**[2]		
	pegüleeritud interferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p väärtus[a]	pegüleeritud interferoon alfa-2b (100 või 150[c] µg/nädalas) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	Viraferon (3 milj. RÜ TIW) + ribaviriin (800-1200 mg)[d]	p väärtus[b]
Kõik	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.
a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.
b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.
c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud interferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.
d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60-75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

Ravimil on müügiluba tõpenud

[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.

Korduvad patsiendid: Kahe kliinilise uuringu käigus said Viraferon monoteraapiat või Viraferon kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine Viraferon'ile efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati Viraferon monoteraapiat (48,6 % *vs* 4,7 %). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALT normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed
Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b või mitte-pegüleeritud interferoon alfa 2-b/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pika-ajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.
Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97 % usaldusintervalliga 95 % [95 %, 99 %].
Kroonilise C-hepatiidi mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos Rebetol'iga või ilma) ravi käigus saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliinilised uuringud kroonilise C-hepatiidiga lastel:
Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul Viraferon'i 3 miljonit RÜ/m^2 kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57 % meessoost, 80 % valge rassi esindajaid, 78 % genotüübiga 1 ja 64 % ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutele. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 5**.

Tabel 5 Viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid

	Viraferon 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas + Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas
Üldine ravivastus[1] (n=118)	54 (46 %)*
Genotüüp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotüüp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Patsientide arv (%)
1. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Viraferon'i farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m^2 ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m^2 intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6…8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2…3 tundi või 6…7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100 %.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135…273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2 tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisviisi kasutati.

Lapsed ja noorukid: Viraferon süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 6**. Viraferon'i ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 6	Keskmine (% CV) Viraferon'i ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel	
Parameeter	**Ribaviriin** 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	**Viraferon** 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.t/ml) ribaviriini; $AUC_{0\text{-}24}$ (RÜ.t/ml) Viraferon jaoks

Schering-Plough poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate Viraferon patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9 % süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2 % kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse interferoon alfa-2b süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenud. Annuse 20 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul *cynomolgus* ahvidele märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnes ahvidel annuste 100 x 10^6 RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (va inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuuringud on näidanud, et rekombinantne interferoon alfa-2b ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et interferoon

Ravimi on müügiluba lõppenud

alfa-2b kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m^2. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline gruppides, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m^2, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beeta-interferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusahvidel annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Interferoon alfa-2b mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida interferoon alfa-2b ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele (vt lõik 4.4 ja Rebetol'i ravimi omaduste kokkuvõtet juhul kui Viraferon manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat,
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat,
Dinaatriumedetaat,
Naatriumkloriid,
M-kresool,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi q.s.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

15 kuud.

Temperatuuril 2 °C...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 27 ööpäeva. Mikrobioloogilisest aspektist võib pärast avamist toodet säilitada temperatuuril 2 °C...8 °C maksimaalselt 27 päeva. Teistsuguste kasutamise kestvuse ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,2 ml lahust (vastavalt 60 miljonit RÜ) süstelis, mille silindri (tüüp I klaas) üks ots on suletud korgiga (alumiinium), millel on vooder (bromobutüülkummi) ning teine ots on suletud varbkolviga (bromobutüülkummi)
lisaks 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
Pakendi suurus 1, 2 või 8
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Ravim on müügiluba lõppenud

Süstel väljastab koguannuse 60 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 5 kuni 20 miljonit RÜ. Süstel väljastab maksimaalselt 12 annust suurusega 5 miljonit RÜ ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste puhul sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Viraferon'i süstelahust mitmeannuselises süstelis manustatakse subkutaanselt pärast süstenõela kinnitamist ja ettenähtud annuse valimist süstelil.

Süstel tuleb võtta külmkapist välja umbes 30 minutit enne manustamist, et süstitav lahus soojeneks toatemperatuurini (mitte üle 25 ºC).

Täpne juhis ravimi kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vaata „Kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida").

Süstel on mõeldud kasutusperioodiks pikkusega maksimaalselt neli nädalat, mille järel tuleb süstel kõrvaldada. Iga uue annuse korral tuleb kasutada uut süstenõela. Pärast igakordset kasutamist tuleb süstenõel ohutult kõrvaldada ning süstel asetada kohe tagasi külmkappi. Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.
Väikseimate mõõdetavate annuste manustamiseks Viraferon süsteliga on kaasas piisaval hulgal nõelu ja tampoone. Instrueerige patsienti, et kõik lisanõelad ja –tampoonid, mis on pärast süstelist viimase annuse manustamist alles jäänud, tuleb korralikult ja ohutult kõrvaldada.

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb enne Viraferon kasutamist seda visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev : 9. märts 2000
Viimase müügiloa uuendamise kuupäev : 23. mai 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimi on müügiluba lõpperuud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 1 miljon RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 1 miljon RÜ interferooni alfa-2b, mis nõuetekohaselt lahustades annab 1 miljoni RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin
Üks ampull lahustit sisaldab 1 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 miljon RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist, kasutage valmis lahus koheselt või 24 tunni jooksul kui lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

Ravimil on müügiluba lõppenud

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 1 miljon RÜ pulber

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 1 miljon RÜ/ml pulber süstelahuse valmistamiseks
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 miljon RÜ/ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 3 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 3 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis nõuetekohaselt lahustades annab 3 miljonit RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin
Üks ampull lahustit sisaldab 1 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist, kasutage valmis lahus koheselt või 24 tunni jooksul kui lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/002 1 viaal pulbriga
EU/1/99/128/003 6 viaali pulbriga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 3 miljonit RÜ pulber

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 3 miljonit RÜ/ml pulber süstelahuse valmistamiseks
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 miljonit RÜ/ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 5 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 5 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis nõuetekohaselt lahustades annab 5 miljonit RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin
Üks ampull lahustit sisaldab 1 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist, kasutage valmis lahus koheselt või 24 tunni jooksul kui lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/004 1 viaal pulbriga
EU/1/99/128/005 6 viaali pulbriga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 5 miljonit RÜ pulber

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 5 miljonit RÜ/ml pulber süstelahuse valmistamiseks
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 miljonit RÜ/ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b, mis nõuetekohaselt lahustades annab 10 miljonit RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin
Üks ampull lahustit sisaldab 1 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
10 viaali pulbriga, 10 ampulli lahustiga, 10 süstalt, 20 süstenõela ja 10 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist, kasutage valmis lahus koheselt või 24 tunni jooksul kui lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/006 1 viaal pulbriga
EU/1/99/128/007 6 viaali pulbriga
EU/1/99/128/008 10 viaali pulbriga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 10 miljonit RÜ pulber

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml pulber süstelahuse valmistamisekss.c.
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 miljonit RÜ/ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett, ampull lahustiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Viraferon lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 3 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 3 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
1 üheannuseline viaal
1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
6 üheannuselist viaali, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni
12 üheannuselist viaali, 12 süstalt, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/009 1 üheannuseline viaal
EU/1/99/128/010 1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
EU/1/99/128/011 6 üheannuselist viaali
EU/1/99/128/012 12 üheannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 3 miljonit RÜ lahus

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 3 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 miljonit RÜ/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 5 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 5 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
1 üheannuseline viaal
1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
6 üheannuselist viaali, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni
12 üheannuselist viaali, 12 süstalt, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimi on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/013 1 üheannuseline viaal
EU/1/99/128/014 1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
EU/1/99/128/015 6 üheannuselist viaali
EU/1/99/128/016 12 üheannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 5 miljonit RÜ lahus

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 5 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 miljonit RÜ/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahus
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 miljonit RÜ/ml süstelahus
1 üheannuseline viaal
1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
6 üheannuselist viaali, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni
12 üheannuselist viaali, 12 süstalt, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimi on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/017 1 üheannuseline viaal
EU/1/99/128/018 1 üheannuseline viaal, 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon
EU/1/99/128/019 6 üheannuselist viaali
EU/1/99/128/020 12 üheannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 10 miljonit RÜ lahus

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahus
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 miljonit RÜ/1 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 18 miljonit RÜ/3 ml süstelahus
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 18 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 3 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

18 miljonit RÜ/3 ml süstelahus
1 mitmeannuseline viaal
1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
2 mitmeannuselist viaali
12 mitmeannuselist viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/021 1 mitmeannuseline viaal
EU/1/99/128/022 1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
EU/1/99/128/023 2 mitmeannuselist viaali
EU/1/99/128/024 12 mitmeannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 18 miljonit RÜ lahus

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 18 miljonit RÜ/3 ml süstelahus
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

18 miljonit RÜ/3 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 25 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 2,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahus
1 mitmeannuseline viaal
1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
2 mitmeannuselist viaali
12 mitmeannuselist viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/025 1 mitmeannuseline viaal
EU/1/99/128/026 1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
EU/1/99/128/027 2 mitmeannuselist viaali
EU/1/99/128/028 12 mitmeannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 25 miljonit RÜ lahus

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahus
interferoon alfa-2b
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 miljonit RÜ/2,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 18 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 18 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 1,2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

18 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
2 süstelt, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
8 süstelt, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/029 1 süstel
EU/1/99/128/030 2 süstelt
EU/1/99/128/031 8 süstelt

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 18 miljonit RÜ süstel

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 18 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

18 miljonit RÜ/süstel

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 30 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 1,2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
2 süstelt, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
8 süstelt, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/032 1 süstel
EU/1/99/128/033 2 süstelt
EU/1/99/128/034 8 süstelt

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 30 miljonit RÜ süstel

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 30 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 miljonit RÜ/süstel

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viraferon 60 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 60 miljonit RÜ interferooni alfa-2b 1,2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
2 süstelt, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
8 süstelt, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ravimil on müügiluba lõppenud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/128/035 1 süstel
EU/1/99/128/036 2 süstelt
EU/1/99/128/037 8 süstelt

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Viraferon 60 miljonit RÜ süstel

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Viraferon 60 miljonit RÜ süstelahus mitmeannuselises süstelis
interferoon alfa-2b
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 miljonit RÜ/süstel

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 1 miljon RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravim on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

Oluline teave mõningate Viraferon koostisainete suhtes
Kui te saate regulaarselt/korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, siis võib arst teile soovitada A- ja B-hepatiidi vastast vaktsineerimist.

See ravim sisaldab abiainena inimese seerumi albumiini lahust. Kui ravim on tehtud inimese verest või plasmast, siis teostatakse patsientidele infektsiooni kandumise vältimiseks kindlad protseduurid. See hõlmab vere- ja plasmadoonorite hoolikat valikut, et välistada infektsioonide kandmise ohtu, samuti iga vereannetuse ja kogutud plasma testimist viiruse/infektsioonide suhtes. Nende toodete tootmisprotsessi on lisatud veres või plasmas viiruseid inaktiveerivad või eemaldavad tsüklid. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsiooni edasikandumist täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste või teiste infektsioonide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Iga kord kui teile manustatakse Viraferon, on väga soovitatav üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik kasutatud partiid tuvastada.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:
Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Ravimi on nüüdlubatähtpeerud

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Paviral on müügiluba lõppenud

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Lühiajaliseks reisimiseks võib lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 1 miljon RÜ/ml.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

- Abiained on glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin.
- Lahusti: süstevesi 1 ml/ampullis

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahuse pulber ja lahusti
Valge või kreemikas pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja selge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis, kaasas 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks;
- ampull Viraferon lahustiga (süstevesi 1 ml);
- 2 ml süstal;
- pikk nõel (nt 0,8 x 40 mm [21 G 1,5 tolli]), mida kasutada süstevee lisamiseks Viraferon pulbriga viaali;
- lühike nõel (nt 0,3 x 13 mm [30 G 0,5 tolli]) nahaalusi süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Puhastage viaali kummikork puhastustampooniga. Võite puhastustampooni hoida ka süstitava nahapiirkonna puhastamiseks. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke pikk nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite ja hoidke süstalt koos nõelaga käes. Koputage kergelt lahusti ampulli tippu veendumaks, et kogu vedelik asetseb ampulli põhjas. Murdke lahusti ampulli kael. Asetage süstlanõel ampulli ja tõmmake kogu lahusti süstlasse.

Viraferon lahuse valmistamiseks torgake nõel läbi Viraferon viaali kummikorgi ja asetage nõela ots õrnalt vastu viaali klaasseina, ilma et te puudutaksite viaali puhastatud pinda oma kätega.
Süstige lahusti aeglaselt viaali, suunates vedelikujoa vastu viaali klaasseina, vältides niimoodi õhumullide teket. Ärge suunake vedelikujuga viaali põhjas olevale valgele pulbrile. Pulbri lahustamiseks keerutage Viraferon viaali kergete ringliigutustega sisu täieliku lahustumiseni, jättes süstlanõela viaali. Ärge raputage! Kui moodustusid õhumullid, oodake enne lahuse süstlasse võtmist, kuni lahus on selginenud ja õhumullid tõusnud lahuse pinnale ja kadunud. Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Viraferon annuse mõõtmine
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Hoides nõelaga süstalt viaal ülespidi, eemaldage süstal pika nõela otsast, jättes nõela viaali ja mitte puudutades süstla otsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt vajamineva annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes.
Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.
Viaal, ampull ja süstimise materjalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 3 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimiamet: müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

Oluline teave mõningate Viraferon koostisainete suhtes
Kui te saate regulaarselt/korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, siis võib arst teile soovitada A- ja B-hepatiidi vastast vaktsineerimist.

See ravim sisaldab abiainena inimese seerumi albumiini lahust. Kui ravim on tehtud inimese verest või plasmast, siis teostatakse patsientidele infektsiooni kandumise vältimiseks kindlad protseduurid. See hõlmab vere- ja plasmadoonorite hoolikat valikut, et välistada infektsioonide kandmise ohtu, samuti iga vereannetuse ja kogutud plasma testimist viiruse/infektsioonide suhtes. Nende toodete tootmisprotsessi on lisatud veres või plasmas viiruseid inaktiveerivad või eemaldavad tsüklid. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsiooni edasikandumist täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste või teiste infektsioonide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Iga kord kui teile manustatakse Viraferon, on väga soovitatav üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik kasutatud partiid tuvastada.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Ravimi omaniku loal

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:
Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Ravimi on nuiglubalõppenud

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Paviral on müügiluba lõppenud

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Lühiajaliseks reisimiseks võib lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 3 miljonit RÜ/ml.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

- Abiained on glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin.
- Lahusti: süstevesi 1 ml/ampullis

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahuse pulber ja lahusti
Valge või kreemikas pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja selge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis.

Viraferon on saadaval kahes erinevas pakendis:
- Pakendis 1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks, 1 ampull süsteveega, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
- Pakendis 6 viaali pulbriga süstelahuse valmistamiseks ja 6 ampulli süsteveega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa

ravimil on müügiloa lõpetatud

Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks;
- ampull Viraferon lahustiga (süstevesi 1 ml);
- 2 ml süstal;
- pikk nõel (nt 0,8 x 40 mm [21 G 1,5 tolli]), mida kasutada süstevee lisamiseks Viraferon pulbriga viaali;
- lühike nõel (nt 0,3 x 13 mm [30 G 0,5 tolli]) nahaalusi süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Puhastage viaali kummikork puhastustampooniga. Võite puhastustampooni hoida ka süstitava nahapiirkonna puhastamiseks. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke pikk nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite ja hoidke süstalt koos nõelaga käes. Koputage kergelt lahusti ampulli tippu veendumaks, et kogu vedelik asetseb ampulli põhjas. Murdke lahusti ampulli kael. Asetage süstlanõel ampulli ja tõmmake kogu lahusti süstlasse.

Viraferon lahuse valmistamiseks torgake nõel läbi Viraferon viaali kummikorgi ja asetage nõela ots õrnalt vastu viaali klaasseina, ilma et te puudutaksite viaali puhastatud pinda oma kätega.
Süstige lahusti aeglaselt viaali, suunates vedelikujoa vastu viaali klaasseina, vältides niimoodi õhumullide teket. Ärge suunake vedelikujuga viaali põhjas olevale valgele pulbrile. Pulbri lahustamiseks keerutage Viraferon viaali kergete ringliigutustega sisu täieliku lahustumiseni, jättes süstlanõela viaali. Ärge raputage! Kui moodustusid õhumullid, oodake enne lahuse süstlasse võtmist, kuni lahus on selginenud ja õhumullid tõusnud lahuse pinnale ja kadunud. Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Viraferon annuse mõõtmine
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Hoides nõelaga süstalt viaal ülespidi, eemaldage süstal pika nõela otsast, jättes nõela viaali ja mitte puudutades süstla otsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt vajamineva annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes.
Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.
Viaal, ampull ja süstimise materjalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 5 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

Oluline teave mõningate Viraferon koostisainete suhtes
Kui te saate regulaarselt/korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, siis võib arst teile soovitada A- ja B-hepatiidi vastast vaktsineerimist.

See ravim sisaldab abiainena inimese seerumi albumiini lahust. Kui ravim on tehtud inimese verest või plasmast, siis teostatakse patsientidele infektsiooni kandumise vältimiseks kindlad protseduurid. See hõlmab vere- ja plasmadoonorite hoolikat valikut, et välistada infektsioonide kandmise ohtu, samuti iga vereannetuse ja kogutud plasma testimist viiruse/infektsioonide suhtes. Nende toodete tootmisprotsessi on lisatud veres või plasmas viiruseid inaktiveerivad või eemaldavad tsüklid. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsiooni edasikandumist täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste või teiste infektsioonide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Iga kord kui teile manustatakse Viraferon, on väga soovitatav üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik kasutatud partiid tuvastada.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:
Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Ravimi on nõutud lõppenud

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Paviral on müügiluba lõppenud

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Lühiajaliseks reisimiseks võib lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 5 miljonit RÜ/ml.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

- Abiained on glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin.
- Lahusti: süstevesi 1 ml/ampullis

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahuse pulber ja lahusti
Valge või kreemikas pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja selge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis.

Viraferon on saadaval kahes erinevas pakendis:
- Pakendis 1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks, 1 ampull süsteveega, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
- Pakendis 6 viaali pulbriga süstelahuse valmistamiseks ja 6 ampulli süsteveega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks;
- ampull Viraferon lahustiga (süstevesi 1 ml);
- 2 ml süstal;
- pikk nõel (nt 0,8 x 40 mm [21 G 1,5 tolli]), mida kasutada süstevee lisamiseks Viraferon pulbriga viaali;
- lühike nõel (nt 0,3 x 13 mm [30 G 0,5 tolli]) nahaalusi süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Puhastage viaali kummikork puhastustampooniga. Võite puhastustampooni hoida ka süstitava nahapiirkonna puhastamiseks. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke pikk nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite ja hoidke süstalt koos nõelaga käes. Koputage kergelt lahusti ampulli tippu veendumaks, et kogu vedelik asetseb ampulli põhjas. Murdke lahusti ampulli kael. Asetage süstlanõel ampulli ja tõmmake kogu lahusti süstlasse.

Viraferon lahuse valmistamiseks torgake nõel läbi Viraferon viaali kummikorgi ja asetage nõela ots õrnalt vastu viaali klaasseina, ilma et te puudutaksite viaali puhastatud pinda oma kätega.
Süstige lahusti aeglaselt viaali, suunates vedelikujoa vastu viaali klaasseina, vältides niimoodi õhumullide teket. Ärge suunake vedelikujuga viaali põhjas olevale valgele pulbrile. Pulbri lahustamiseks keerutage Viraferon viaali kergete ringliigutustega sisu täieliku lahustumiseni, jättes süstlanõela viaali. Ärge raputage! Kui moodustusid õhumullid, oodake enne lahuse süstlasse võtmist, kuni lahus on selginenud ja õhumullid tõusnud lahuse pinnale ja kadunud. Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Viraferon annuse mõõtmine
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Hoides nõelaga süstalt viaal ülespidi, eemaldage süstal pika nõela otsast, jättes nõela viaali ja mitte puudutades süstla otsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt vajamineva annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes.
Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.
Viaal, ampull ja süstimise materjalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahuse pulber ja lahusti
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

Oluline teave mõningate Viraferon koostisainete suhtes
Kui te saate regulaarselt/korduvalt inimese plasmast pärinevat albumiini, siis võib arst teile soovitada A- ja B-hepatiidi vastast vaktsineerimist.

See ravim sisaldab abiainena inimese seerumi albumiini lahust. Kui ravim on tehtud inimese verest või plasmast, siis teostatakse patsientidele infektsiooni kandumise vältimiseks kindlad protseduurid. See hõlmab vere- ja plasmadoonorite hoolikat valikut, et välistada infektsioonide kandmise ohtu, samuti iga vereannetuse ja kogutud plasma testimist viiruse/infektsioonide suhtes. Nende toodete tootmisprotsessi on lisatud veres või plasmas viiruseid inaktiveerivad või eemaldavad tsüklid. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsiooni edasikandumist täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või ohtlike viiruste või teiste infektsioonide kohta.

Puuduvad tõendid viiruse ülekande kohta Euroopa Farmakopöa spetsifikatsioonidele vastava tootmisprotsessiga saadud albumiini vahendusel.

Iga kord kui teile manustatakse Viraferon, on väga soovitatav üles märkida toote nimi ja partii number, et vajadusel oleks võimalik kasutatud partiid tuvastada.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:
Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Ravimi on nüüdlubatähtpeerud

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Pakendi ei müüdjiluba tõlgendud

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Lühiajaliseks reisimiseks võib lahustamata ravimit hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 4 nädalase perioodi jooksul enne kasutamist. Kui ravimit selle nelja-nädalase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 10 miljonit RÜ/ml.

Ravimil on müügiluba lõpetatud

- Abiained on glütsiin, veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat ja inimese seerumi albumiin.
- Lahusti: süstevesi 1 ml/ampullis

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahuse pulber ja lahusti
Valge või kreemikas pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja selge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis.

Viraferon on saadaval kolmes erinevas pakendis:
- Pakendis 1 viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks, 1 ampull süsteveega, 1 süstal, 2 süstenõela ja 1 puhastustampoon
- Pakendis 6 viaali pulbriga süstelahuse valmistamiseks, 6 ampulli süsteveega
- Pakendis 10 viaali pulbriga süstelahuse valmistamiseks, 10 ampulli süsteveega, 10 süstalt, 20 süstenõela ja 10 puhastustampooni

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Ravimil on müügiluba lõppenud

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Ravimil on müügiluba lõppenud

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

KUIDAS VIRAFERON'i ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal pulbriga süstelahuse valmistamiseks;
- ampull Viraferon lahustiga (süstevesi 1 ml);
- 2 ml süstal;
- pikk nõel (nt 0,8 x 40 mm [21 G 1,5 tolli]), mida kasutada süstevee lisamiseks Viraferon pulbriga viaali;
- lühike nõel (nt 0,3 x 13 mm [30 G 0,5 tolli]) nahaalusi süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon pulbri lahustamine süstelahuse valmistamiseks
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Puhastage viaali kummikork puhastustampooniga. Võite puhastustampooni hoida ka süstitava nahapiirkonna puhastamiseks. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke pikk nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite ja hoidke süstalt koos nõelaga käes. Koputage kergelt lahusti ampulli tippu veendumaks, et kogu vedelik asetseb ampulli põhjas. Murdke lahusti ampulli kael. Asetage süstlanõel ampulli ja tõmmake kogu lahusti süstlasse.

Viraferon lahuse valmistamiseks torgake nõel läbi Viraferon viaali kummikorgi ja asetage nõela ots õrnalt vastu viaali klaasseina, ilma et te puudutaksite viaali puhastatud pinda oma kätega.
Süstige lahusti aeglaselt viaali, suunates vedelikujoa vastu viaali klaasseina, vältides niimoodi õhumullide teket. Ärge suunake vedelikujuga viaali põhjas olevale valgele pulbrile. Pulbri lahustamiseks keerutage Viraferon viaali kergete ringliigutustega sisu täieliku lahustumiseni, jättes süstlanõela viaali. Ärge raputage! Kui moodustusid õhumullid, oodake enne lahuse süstlasse võtmist, kuni lahus on selginenud ja õhumullid tõusnud lahuse pinnale ja kadunud. Ravimit tuleb kasutada koheselt pärast lahustamist. Kui ravimit koheselt ei kasutata, tuleb valmis lahust hoida 2°C - 8°C juures külmkapis ning lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Viraferon annuse mõõtmine
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Hoides nõelaga süstalt viaal ülespidi, eemaldage süstal pika nõela otsast, jättes nõela viaali ja mitte puudutades süstla otsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage nõelaümbris ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt vajamineva annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes.
Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.
Viaal, ampull ja süstimise materjalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 3 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 3 miljonit RÜ üheannuselises viaalis.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasampullis, lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12. Viaal on saadaval ka eraldi.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Ravimil on müügiloa lõpetenud

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Raamil on müügiluba lõppenud

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõpetenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal süstelahusega;
- 1 ml süstal;
- nõel nahaalusi süstimiseks (nt 0,4 x 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon annuse mõõtmine
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage Viraferon süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.
Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.
Hoidke Viraferon viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.
Torgake nõel läbi korgi Viraferon süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.
Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimi on müügiloa lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 5 miljonit RÜ/0,5 ml süstelahus
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 5 miljonit RÜ üheannuselises viaalis.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasampullis, lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12. Viaal on saadaval ka eraldi.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Ravimil on müügiloa lõpetanud

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Raamil on müügiluba lõppenud

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõpetenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal süstelahusega;
- 1 ml süstal;
- nõel nahaalusi süstimiseks (nt 0,4 x 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon annuse mõõtmine
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage Viraferon süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.
Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.
Hoidke Viraferon viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.
Torgake nõel läbi korgi Viraferon süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimi on müügiloa lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 10 miljonit RÜ/ml süstelahus
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Raviml on müügiluba lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Pärast annuse manustamist järelejäänud lahus tuleb hävitada.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 10 miljonit RÜ üheannuselises viaalis.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasampullis, lisaks 1 süstal, 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon.
Pakendi suurus 1, 6 või 12. Viaal on saadaval ka eraldi.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Ravimil on müügiloa lõpetenud

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Raamil on müügiluba lõppenud

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõpetenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal süstelahusega;
- 1 ml süstal;
- nõel nahaalusi süstimiseks (nt 0,4 x 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon annuse mõõtmine
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage Viraferon süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.
Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.
Hoidke Viraferon viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.
Torgake nõel läbi korgi Viraferon süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimi on müügiloa lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 18 miljonit RÜ/3 ml süstelahus
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiloa lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.
Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 18 miljonit RÜ mitmeannuselises viaalis.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
- Üks ml lahust sisaldab 6 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasampullis.

Viraferon on saadaval neljas erinevas pakendis:
- Pakendis 1 viaal
- Pakendis 1 viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
- Pakendis 2 viaali
- Pakendis 12 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Ravimil on müügiluba lõpetenud

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Raamil on müügiluba lõppenud

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõpetenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal süstelahusega;
- 1 ml süstal;
- nõel nahaalusi süstimiseks (nt 0,4 x 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon annuse mõõtmine
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage Viraferon süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.
Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.
Hoidke Viraferon viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.
Torgake nõel läbi korgi Viraferon süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

Maht (ml)	Vastav annus (miljonit/RÜ) Viraferon 18 miljonit RÜ/3 ml süstelahust
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Ravimil on müügiloa lõppenud

Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahus
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimiamet: müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravim on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiloa lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 ºC kuni 7 päevase perioodi jooksul enne kasutamist. Viraferon võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Pärast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 2 ºC…8 ºC.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 25 miljonit RÜ mitmeannuselises viaalis.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
- Üks ml lahust sisaldab 10 miljonit RÜ interferooni alfa-2b.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus.
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasampullis.

Viraferon on saadaval neljas erinevas pakendis:
- Pakendis 1 viaal
- Pakendis 1 viaal, 6 süstalt, 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni
- Pakendis 2 viaali
- Pakendis 12 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgia

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Ravimil on müügiluba lõpetenud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5

Ravimil on müügiloa lõppenud

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- Viraferon viaal süstelahusega;
- 1 ml süstal;
- nõel nahaalusi süstimiseks (nt 0,4 x 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

Viraferon annuse mõõtmine
Eemaldage Viraferon viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage Viraferon süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.
Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris ilma, et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.
Hoidke Viraferon viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.
Torgake nõel läbi korgi Viraferon süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.
Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on Viraferon lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.
Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

Maht (ml)	Vastav annus (miljonit/RÜ) Viraferon 25 miljonit RÜ/2,5 ml süstelahust
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe - kuni 25 ºC. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine

Ravimil on müügiluba lõppenud

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45º kuni 90º nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 18 miljonit RÜ süstelahus, mitmeannuseline süstel
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimiamet: müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus lõiku KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiloa lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Iga süstel on mõeldud maksimaalselt 4-nädalaseks kasutusperioodiks ja tuleb pärast seda hävitada. Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.

Sõltuvalt annusest võib nõelu ja puhastustampoone pakendisse alles jääda. Palun kõrvaldage need korralikult ja ohutult.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 18 miljonit RÜ/süstel.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus.
Selge ja värvitu lahus paikneb klaaskassetis.
Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 18 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 1,5 kuni 6 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 1,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Viraferon on saadaval kolmes erinevas pakendis:
Viraferon süstelahus 18 miljonit RÜ/süstel:
- Pakendis 1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
- Pakendis 2 süstelit, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
- Pakendis 8 süstelit, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30

Ravimil on müügiluba lõpetenud

B-1180 Bruxelles
Belgia

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Raivmil on müügiluba lõppenud

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

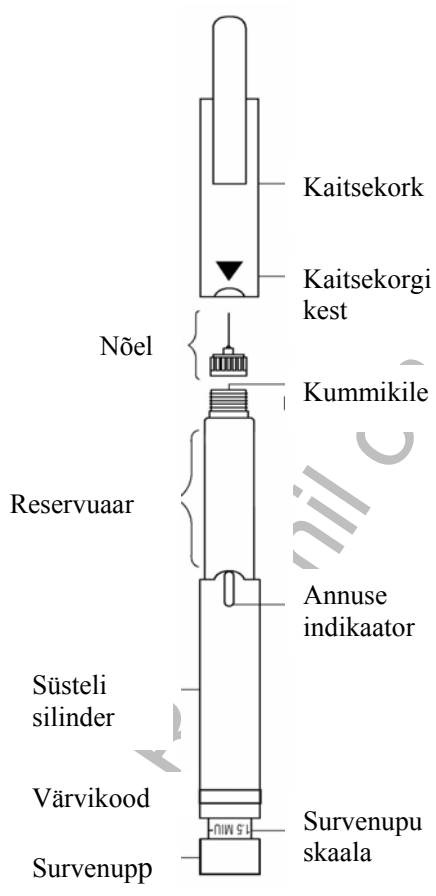
Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- mitmeannuseline Viraferon süstel;
- nõel nahaalusi süstimiseks (pakendiga kaasas);
- puhastustampoon.

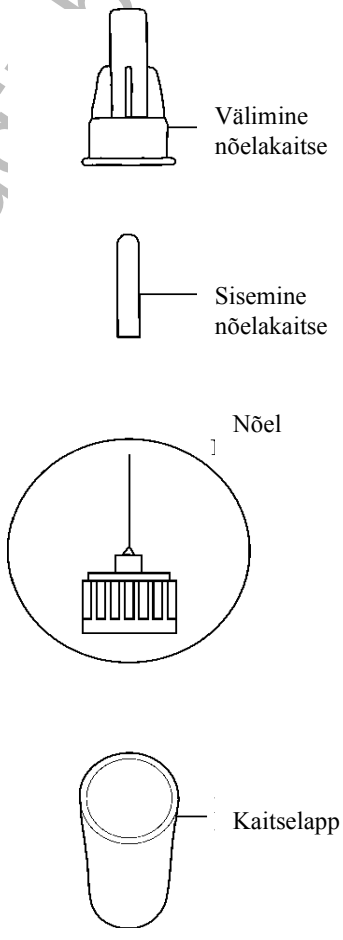
Peske hoolega käed. Kasutage pakendiga kaasasolevaid süstenõelu ainult Viraferon'i tarvis. Iga annuse puhul tuleb võtta uus süstenõel. Veenduge, et lahus on süstimise hetkel toasoe.

Joonistel A ja B on näidatud kõik süsteli ja süstenõela koostisosad. Kõige olulisemad osad on tähistatud järgmiselt:

- Survenupu skaala näitab teile süstimiseks seatud annust.
- Kui süsteli kaitsekork on suunatud ülespoole, jääb süsteli alumisse otsa pruuni värvikoodiga rõngas ja survenupp.
- Süsteli kaitsekork on korrektselt paigas vaid siis, kui selle kestale märgitud kolmnurk on vastakuti annuse indikaatoriga süsteli silindril.



Joonis A



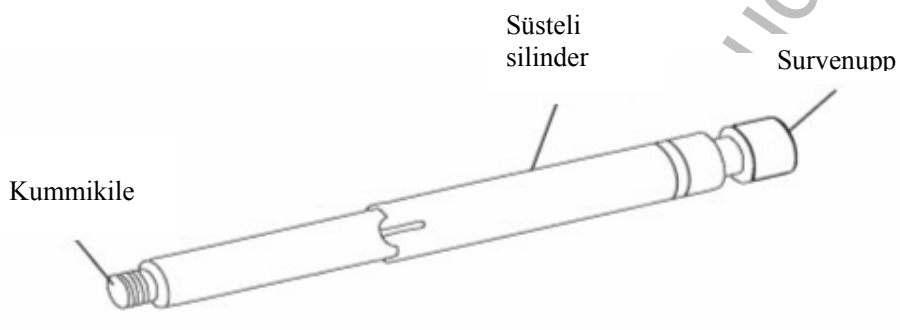
Joonis B

Viraferon annuse mõõtmine
Võtke süstel külmkapist välja ligikaudu pool tundi enne annuse manustamist selleks, et süstelis olev lahus oleks süstimise hetkel toasoe.

Kui olete süstimiseks valmis, valmistage oma süstel ette järgnevalt:

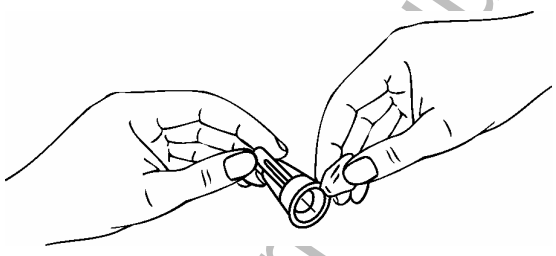
Kontrollige, et Viraferon süstelahus oleks enne kasutamist läbipaistev ja värvitu. Kui lahus ei ole ühtlaselt selge välimusega või kui see sisaldab tahkeid osakesi, pole selle kasutamine lubatud.

Eemaldage süstelilt kaitsekork ja desinfitseerige kummikile (vt Joonis C) ühe puhastustampooniga.



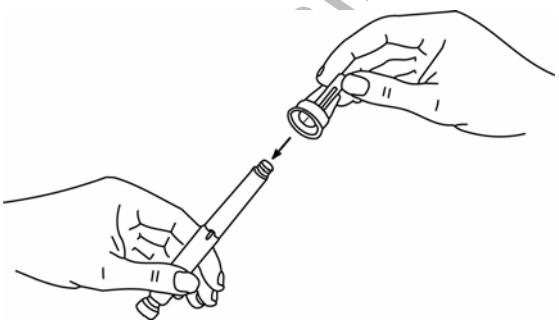
Joonis C

Eemaldage süstenõelalt kaitselapp. Pange tähele, et süstenõela tagumine osa tuleb nähtavale peale kaitselapi eemaldamist (vt Joonis D).

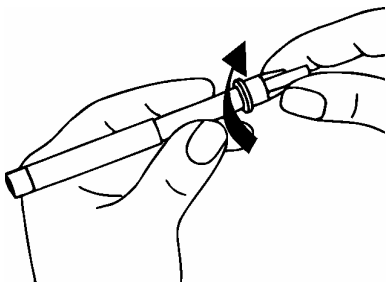


Joonis D

Suruge süstenõel ettevaatlikult süstelile vastavalt joonisel E kujutatule. (Pange tähele, et süstenõela tagumine osa läbistab kummikile, mille te eelnevalt desinfitseerisite). Nüüd keerake süstenõela süstelil päripäeva nii, et see korralikult kinnitub (vt Joonis F).

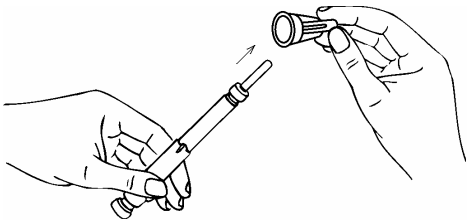


Joonis E

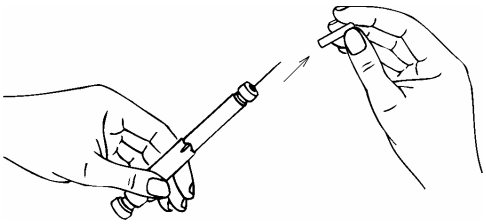


Joonis F

Esiteks eemaldage välimine nõelakaitse (Joonis G). Seejärel eemaldage ettevaatlikult sisemine nõelakaitse. Pidage silmas, et nõel on nüüd katmata (Joonis H). Hoidke välimine nõelakaitse hilisemaks kasutamiseks alles.



Joonis G

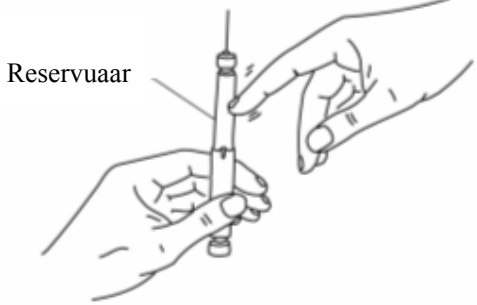


Joonis H

Süstel on nüüd kasutamiseks valmis. Kuna süstenõela ja reservuaari võib säilitamisel koguneda veidi õhku, on järgmiseks sammuks õhumullide eemaldamine. Seda nimetatakse õhusüstiks.

Hoidke Viraferon süstelahusega mitmeannuselist süstelt nii, et süstenõel oleks suunatud üles.

Koputage sõrmega reservuaarile nii, et seal olevad õhumullid tõusevad reservuaari ülemisse ossa, süstenõela alla (Joonis I).



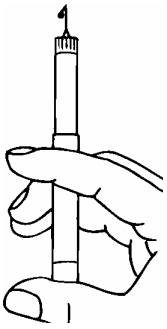
Joonis I

Hoidke süstelt silindrist ja keerake reservuaari joonisel J noolega näidatud suunas (päripäeva) kuni kuulete klõpsatust.

Joonis J

Süstelt püstiasendis hoides vajutage survenupp lõpuni ja jälgige, kas süstenõela otsa tekib tilk Viraferon süstelahust. (Pange tähele süstenõela otsas olevat tilka Joonisel K.)

Ravimil müügiloa lõpetatud

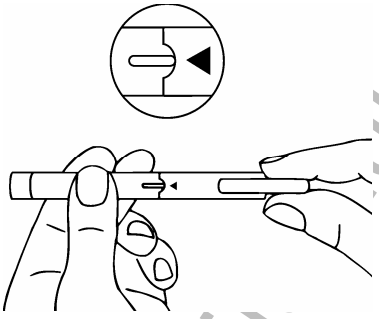


Joonis K

Kui tilka ei ilmu, kasutage teist süstelt ja tagastage vigane süstel müüjale.

Märkus: süstelisse võib jääda veidi õhku, ent see pole oluline, kuna olete eemaldanud õhu süstenõelast ja annus saab korrektne.

Asetage Viraferon mitmeannuselise süstelahusega süsteli kaitsekork kolmnurgaga tähistatud asendisse, mis jääb teisele poole annuse indikaatorit (vt Joonis L).



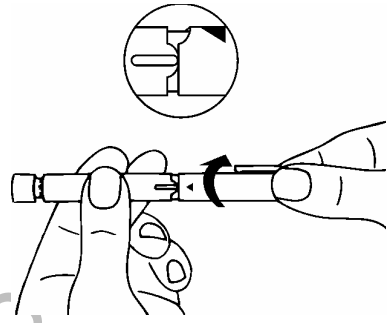
Joonis L

Nüüd võib süstelil määrata annuse. Järgmiseks hoidke süstelit silindri keskelt – see võimaldab survenupul vabalt liikuda, tagades õige annuse seadistamise.

Vajaliku annuse seadistamiseks hoidke süstelit horisontaalasendis, haarates ühe käega silindrist. Teise käega pöörake korki päripäeva joonisel M noolega näidatud suunas. Märkate, et survenupp kerkib, osutades seatud annusele. Õige annuse seadistamiseks keerake korki niipalju kordi, kui on mainitud alljärgnevas tabelis:

Ravimi ürmu kuba lõppenud

“Pöörete” ja “klõpsatuste” arv	Vastavad annused (miljonit/RÜ) Viraferon süstelahust 18 miljonit RÜ/mitmeannuselises süstelis
1 täispööre (5 klõpsatust)	1,5
6 klõpsatust	1,8
7 klõpsatust	2,1
8 klõpsatust	2,4
9 klõpsatust	2,7
2 täispööret (10 klõpsatust)	3
11 klõpsatust	3,3
12 klõpsatust	3,6
13 klõpsatust	3,9
14 klõpsatust	4,2
3 täispööret (15 klõpsatust)	4,5
16 klõpsatust	4,8
17 klõpsatust	5,1
18 klõpsatust	5,4
19 klõpsatust	5,7
4 täispööret (20 klõpsatust)*	6

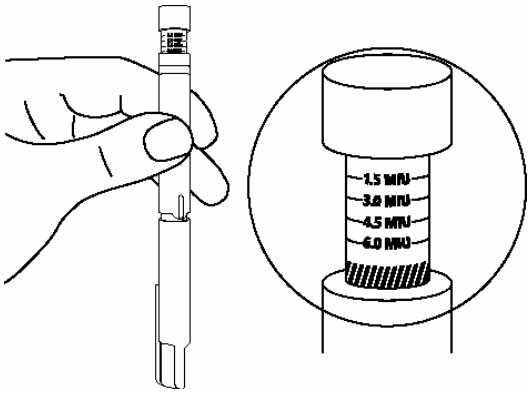


Joonis M

*4 täispööret väljastab ühe süstega manustatava maksimaalse suurusega üksikannuse. Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 18 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 1,5 kuni 6 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 1,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

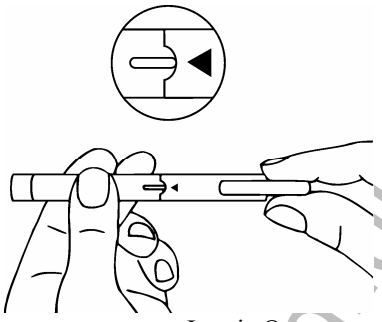
Survenupu skaala näitab teile seadistatud annust (vt Joonis N). Täispööretele vastavate annuste seadistamisel peab survenupu skaala näitama teile täpselt seadistatud annust. Annuste korral, mis vastavad klõpsatustele täispöörete vahepeal, peab survenupu skaala jääma kahe vastava täispöörde markeeringu vahele. Siin peaksite kontrollima, kas seadistatud annus on õige.

Ravimil on müügiluba lõpp



Joonis N

Peale igat täispööret veenduge, et kolmnurk asetseks annuse indikaatori suhtes vastaspoolel (vt Joonis O). Kui olete valinud vale annuse, keerake korki lihtsalt tagasi (vastupäeva) niikaua kuni survenupp on maksimaalselt sisse keeratud ja alustage otsast peale. Kui õige annus on seadistatud, olete valmis süsti tegemiseks.

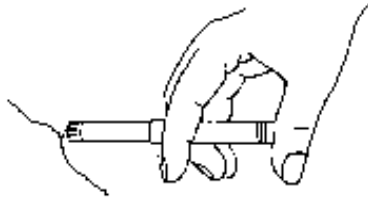


Joonis O

<u>Lahuse süstimine</u>
Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete eriti sale, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda. Vahetage süstekohta iga kord.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstel ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all.

Seejärel vajutage survenupp lõpuni alla (vt Joonis P).

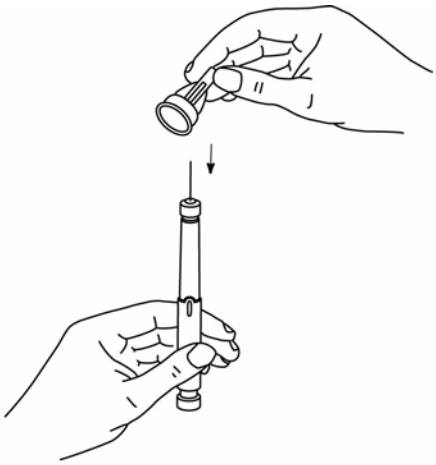


Joonis P

Survenuppu all hoides jätke süstenõel mõneks sekundiks paigale, et Viraferon süstelahus jaotuks ühtlaselt naha alla, seejärel tõmmake nõel nahast välja.

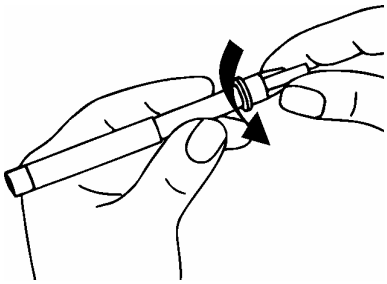
Asetage välimine nõelakaitse hoolikalt tagasi (vt Joonis Q).

Ravimi on müügiloa lõpetanud

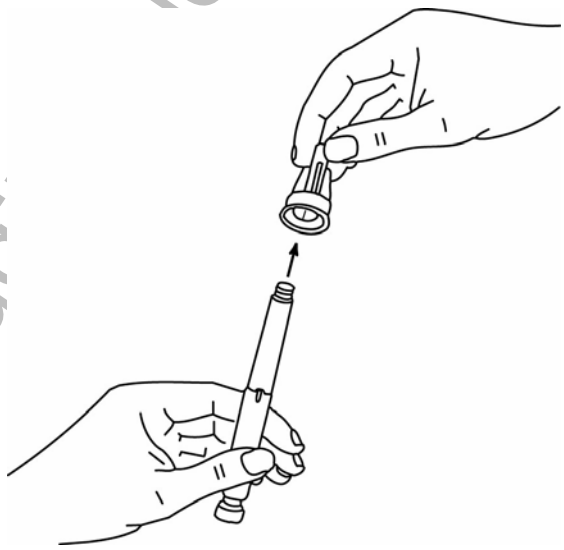


Joonis Q

Keerake süstenõel koos kaitsega täielikult maha, pöörates seda vastupäeva vastavalt joonisel R kujutatule. Seejärel eemaldage see süstelilt ja kõrvaldage kaitsestatud süstenõel. (vt Joonis S).

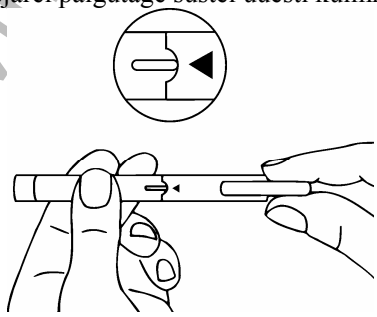


Joonis R



Joonis S

Kinnitage süstelile uuesti kaitsekork nii, et kolmnurk oleks teisel pool annuse indikaatorit, nagu näidatud joonisel T. Seejärel paigutage süstel uuesti külmkappi.



Joonis T

Ravimil on müügiloppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 30 miljonit RÜ süstelahus, mitmeannuseline süstel
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravimi on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravim on müügiluba lõpetanud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiloa lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Iga süstel on mõeldud maksimaalselt 4-nädalaseks kasutusperioodiks ja tuleb pärast seda hävitada.
Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.

Sõltuvalt annusest võib nõelu ja puhastustampoone pakendisse alles jääda. Palun kõrvaldage need korralikult ja ohutult.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 30 miljonit RÜ/süstel.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaaskassetis.
Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 30 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 2,5 kuni 10 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 2,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Viraferon on saadaval kolmes erinevas pakendis:
Viraferon süstelahus 30 miljonit RÜ/süstel:
- Pakendis 1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
- Pakendis 2 süstelit, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
- Pakendis 8 süstelit, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30

Ravimil on müügiluba lõpetenud

B-1180 Bruxelles
Belgia

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Raivimil on müügiluba lõppenud

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

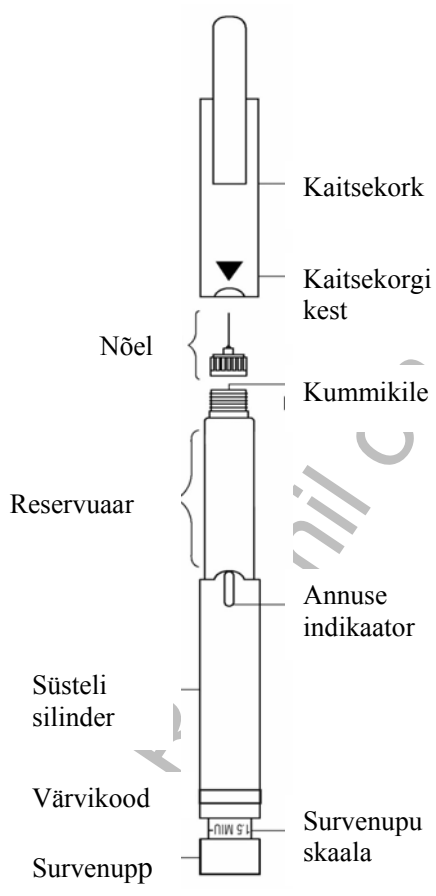
Ettevalmistus

Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:
- mitmeannuseline Viraferon süstel;
- nõel nahaalusi süstimiseks (pakendiga kaasas);
- puhastustampoon.

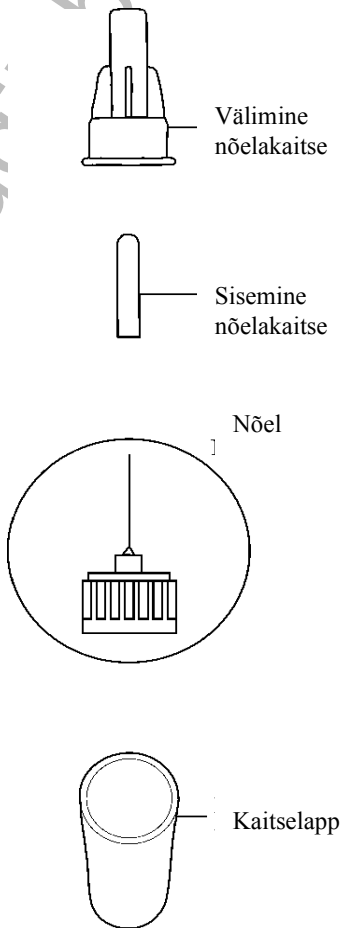
Peske hoolega käed. Kasutage pakendiga kaasasolevaid süstenõelu ainult Viraferon'i tarvis. Iga annuse puhul tuleb võtta uus süstenõel. Veenduge, et lahus on süstimise hetkel toasoe.

Joonistel A ja B on näidatud kõik süsteli ja süstenõela koostisosad. Kõige olulisemad osad on tähistatud järgmiselt:

- Survenupu skaala näitab teile süstimiseks seatud annust.
- Kui süsteli kaitsekork on suunatud ülespoole, jääb süsteli alumisse otsa sinise värvikoodiga rõngas ja survenupp.
- Süsteli kaitsekork on korrektselt paigas vaid siis, kui selle kestale märgitud kolmnurk on vastakuti annuse indikaatoriga süsteli silindril.



Joonis A



Joonis B

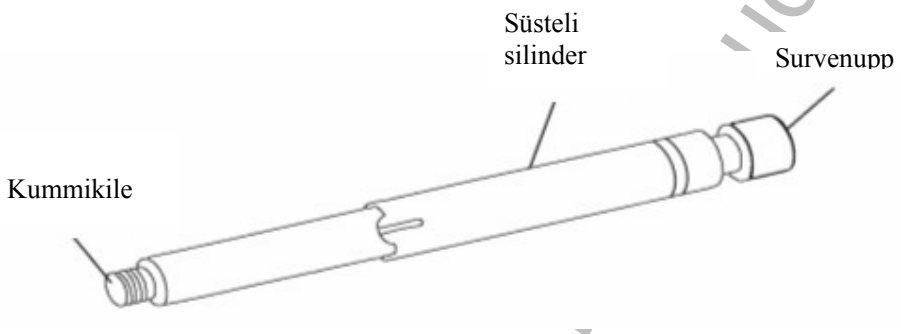
Viraferon annuse mõõtmine

Võtke süstel külmkapist välja ligikaudu pool tundi enne annuse manustamist selleks, et süstelis olev lahus oleks süstimise hetkel toasoe.

Kui olete süstimiseks valmis, valmistage oma süstel ette järgnevalt:

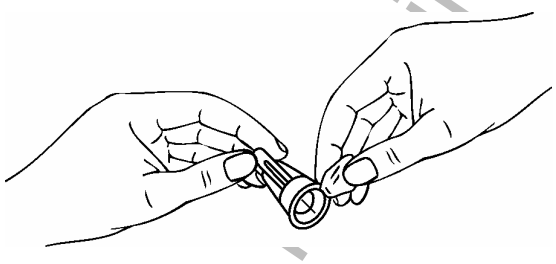
Kontrollige, et Viraferon süstelahus oleks enne kasutamist läbipaistev ja värvitu. Kui lahus ei ole ühtlaselt selge välimusega või kui see sisaldab tahkeid osakesi, pole selle kasutamine lubatud.

Eemaldage süstelilt kaitsekork ja desinfitseerige kummikile (vt Joonis C) ühe puhastustampooniga.



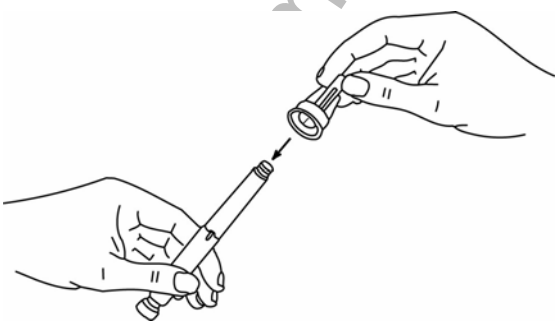
Joonis C

Eemaldage süstenõelalt kaitselapp. Pange tähele, et süstenõela tagumine osa tuleb nähtavale peale kaitselapi eemaldamist (vt Joonis D).

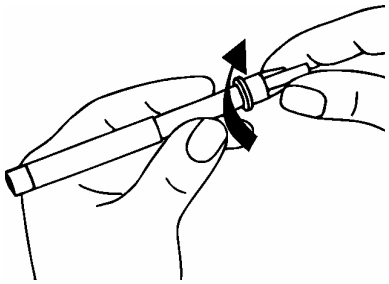


Joonis D

Suruge süstenõel ettevaatlikult süstelile vastavalt joonisel E kujutatule. (Pange tähele, et süstenõela tagumine osa läbistab kummikile, mille te eelnevalt desinfitseerisite). Nüüd keerake süstenõela süstelil päripäeva nii, et see korralikult kinnitub (vt Joonis F).

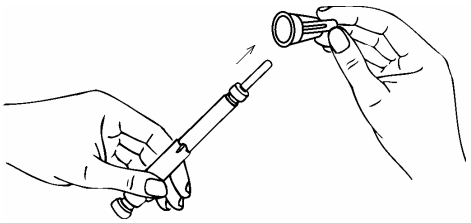


Joonis E

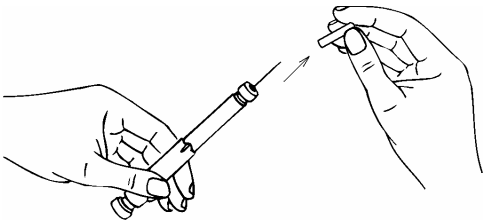


Joonis F

Esiteks eemaldage välimine nõelakaitse (Joonis G). Seejärel eemaldage ettevaatlikult sisemine nõelakaitse. Pidage silmas, et nõel on nüüd katmata (Joonis H). Hoidke välimine nõelakaitse hilisemaks kasutamiseks alles.



Joonis G

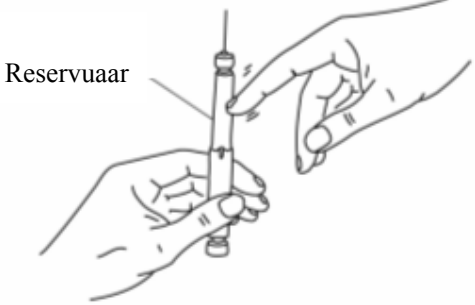


Joonis H

Süstel on nüüd kasutamiseks valmis. Kuna süstenõela ja reservuaari võib säilitamisel koguneda veidi õhku, on järgmiseks sammuks õhumullide eemaldamine. Seda nimetatakse õhusüstiks.

Hoidke Viraferon süstelahusega mitmeannuselist süstelt nii, et süstenõel oleks suunatud üles.

Koputage sõrmega reservuaarile nii, et seal olevad õhumullid tõusevad reservuaari ülemisse ossa, süstenõela alla (Joonis I).



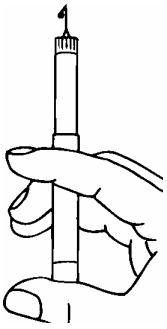
Joonis I

Hoidke süstelt silindrist ja keerake reservuaari joonisel J noolega näidatud suunas (päripäeva) kuni kuulete klõpsatust.

Joonis J

Süstelt püstiasendis hoides vajutage survenupp lõpuni ja jälgige, kas süstenõela otsa tekib tilk Viraferon süstelahust. (Pange tähele süstenõela otsas olevat tilka Joonisel K.)

Ravimil müügiloa lõpetatud

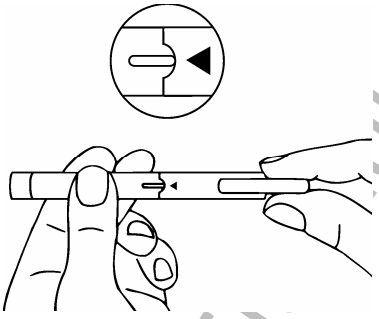


Joonis K

Kui tilka ei ilmu, kasutage teist süstelt ja tagastage vigane süstel müüjale.

Märkus: süstelisse võib jääda veidi õhku, ent see pole oluline, kuna olete eemaldanud õhu süstenõelast ja annus saab korrektne.

Asetage Viraferon mitmeannuselise süstelahusega süsteli kaitsekork kolmnurgaga tähistatud asendisse, mis jääb teisele poole annuse indikaatorit (vt Joonis L).



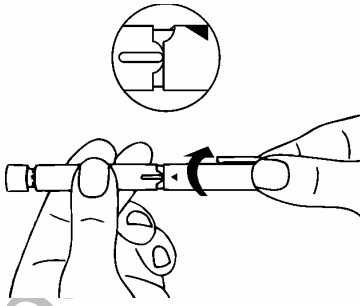
Joonis L

Nüüd võib süstelil määrata annuse. Järgmiseks hoidke süstelit silindri keskelt – see võimaldab survenupul vabalt liikuda, tagades õige annuse seadistamise.

Vajaliku annuse seadistamiseks hoidke süstelit horisontaalasendis, haarates ühe käega silindrist. Teise käega pöörake korki päripäeva joonisel M noolega näidatud suunas. Märkate, et survenupp kerkib, osutades seatud annusele. Õige annuse seadistamiseks keerake korki niipalju kordi, kui on mainitud alljärgnevas tabelis:

Ravimi ürmu juba lõppenud

“Pöörete” ja “klõpsatuste” arv	Vastavad annused (miljonit/RÜ) Viraferon süstelahust 30 miljonit RÜ/mitmeannuselises süstelis
1 täispööre (5 klõpsatust)	2,5
6 klõpsatust	3
7 klõpsatust	3,5
8 klõpsatust	4
9 klõpsatust	4,5
2 täispööret (10 klõpsatust)	5
11 klõpsatust	5,5
12 klõpsatust	6
13 klõpsatust	6,5
14 klõpsatust	7
3 täispööret (15 klõpsatust)	7,5
16 klõpsatust	8
17 klõpsatust	8,5
18 klõpsatust	9
19 klõpsatust	9,5
4 täispööret (20 klõpsatust)*	10

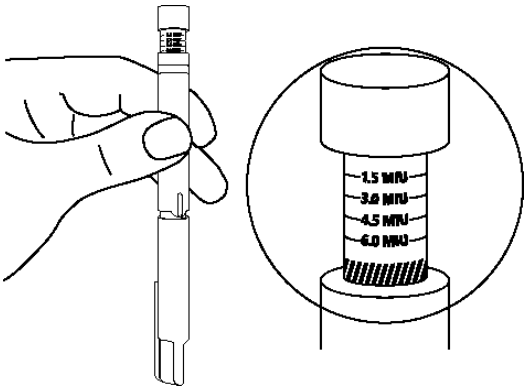


Joonis M

*4 täispööret väljastab ühe süstega manustatava maksimaalse suurusega üksikannuse. Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 30 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 2,5 kuni 10 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 2,5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

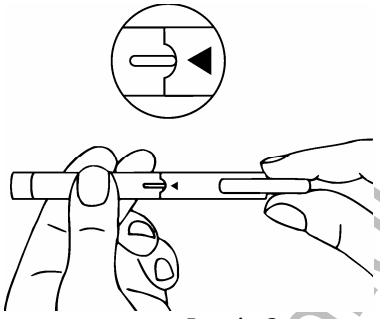
Survenupu skaala näitab teile seadistatud annust (vt Joonis N). Täispööretele vastavate annuste seadistamisel peab survenupu skaala näitama teile täpselt seadistatud annust. Annuste korral, mis vastavad klõpsatustele täispöörete vahepeal, peab survenupu skaala jääma kahe vastava täispöörde markeeringu vahele. Siin peaksite kontrollima, kas seadistatud annus on õige.

Ravimil on müügiluba lõpp



Joonis N

Peale igat täispööret veenduge, et kolmnurk asetseks annuse indikaatori suhtes vastaspoolel (vt Joonis O). Kui olete valinud vale annuse, keerake korki lihtsalt tagasi (vastupäeva) niikaua kuni survenupp on maksimaalselt sisse keeratud ja alustage otsast peale. Kui õige annus on seadistatud, olete valmis süsti tegemiseks.



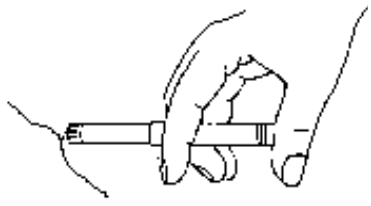
Joonis O

Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete eriti sale, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda. Vahetage süstekohta iga kord.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstel ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all.

Seejärel vajutage survenupp lõpuni alla (vt Joonis P).

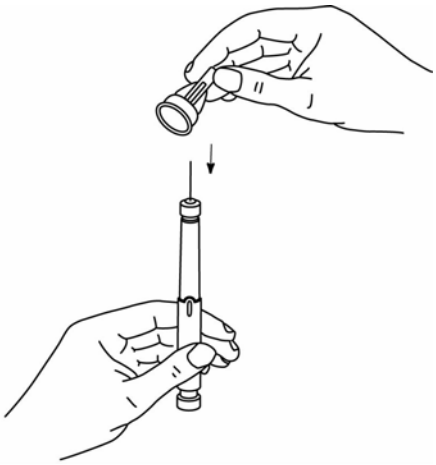


Joonis P

Survenuppu all hoides jätke süstenõel mõneks sekundiks paigale, et Viraferon süstelahus jaotuks ühtlaselt naha alla, seejärel tõmmake nõel nahast välja.

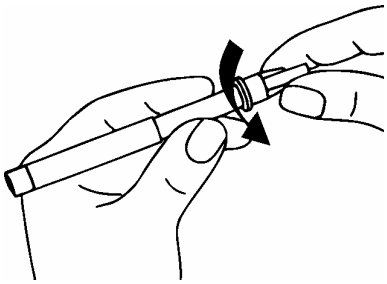
Asetage välimine nõelakaitse hoolikalt tagasi (vt Joonis Q).

Pakendi infoleht on kinnitusloa lõppenud

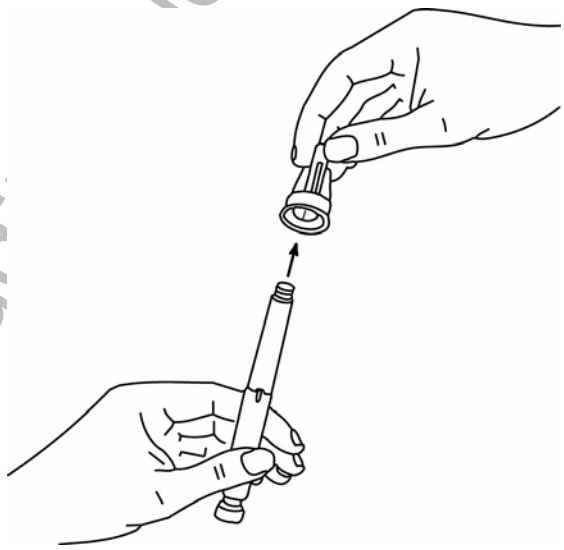


Joonis Q

Keerake süstenõel koos kaitsega täielikult maha, pöörates seda vastupäeva vastavalt joonisel R kujutatule. Seejärel eemaldage see süstelilt ja kõrvaldage kaitsestatud süstenõel. (vt Joonis S).

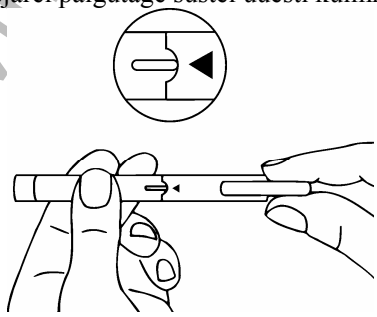


Joonis R



Joonis S

Kinnitage süstelile uuesti kaitsekork nii, et kolmnurk oleks teisel pool annuse indikaatorit, nagu näidatud joonisel T. Seejärel paigutage süstel uuesti külmkappi.



Joonis T

Ravimil on müügiloa lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Viraferon 60 miljonit RÜ süstelahus, mitmeannuseline süstel
Interferoon alfa-2b

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viraferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viraferon'i kasutamist
3. Kuidas Viraferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viraferon'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VIRAFERON JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Viraferon (interferoon alfa-2b) muudab organismi immuunvastust ja tal on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime. Viraferon'i kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

Viraferon'i kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRAFERON'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Viraferon'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) interferooni või Viraferon'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk.
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus.
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (v.a lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega).
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone).
- kui te olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest).
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus.

Lapsed ja noorukid:
- Kui teil on tõsiseid närvihäireid või psüühilisi probleeme; näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viraferon
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt Rasedus). Interferoon alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt "Ärge kasutage Viraferon'i").
- Kui teil on kunagi Viraferon'iga ravi ajal esinenud depressioon või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (n kurvameelsus, rusutud meeleolu jne) (vt lõik 4).
- kui teil on olnud tõsine närvikahjustus või vaimne häire.
- kui teil on psoriaas – see võib Viraferon'i mõjul süveneda.

Ravim on müügiluba lõppenud

- Viraferon'i kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma raviarstiga.
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma raviarsti.
- kui teil peaks tekkima ebatavaline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga.
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi.
- Kui te saate samaaegselt HIV vastast ravi, vaata ka **Kasutamine koos teiste ravimitega**.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoon-ravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud Viraferon ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib Viraferon ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Paljud lapsed 1-aastase ravi jooksul ei kasvanud või ei võtnud kaalus piisavalt juurde. 6 kuu jooksul pärast ravi oli see ilming üldiselt pöörduv, kuigi mõnede laste puhul nende esialgne kasvukiirus esimese aasta jooksul pärast ravi lõppemist ei taastunud.

Teavitage oma raviarsti kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma raviarsti juhul, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid.

Kindlasti tuleb raviarsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina ravimtaime shosaikoto.

Kasutamine koos teiste ravimitega
Viraferon'i kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkohoolsete jookide, unerohtude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Informeerige arsti, kui te kasutate astma raviks teofülliini või aminofülliini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal Viraferon'iga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV infektsioon: HIV raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Viraferon'i ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Lisaks, patsientidel, kes saavad Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Viraferon'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Viraferon ravi ajal võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Rasedus ja imetamine

Ravimi on müügiluba lõpetatud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tiinetel loomadel läbiviidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada. Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:
- kui te olete sünnitamiseas neiu või naine, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Nii teie kui teie partner peate mõlemad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete mees ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate nii teie kui teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriiniga ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge Viraferon-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui selle ravimi toimel peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

3. KUIDAS VIRAFERON'I KASUTADA

Teie raviarst on määranud Viraferon ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie raviarst on kindlaks määranud manustamiseks täpse Viraferon'i annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste puhul erinev.

Kui te manustate ravimit Viraferon iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi puhul kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie raviarst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit: 5 kuni 10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit: *Täiskasvanud* - 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid* - 3 miljonit RÜ/m^2 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Teie raviarst võib määrata raviks Viraferon'i teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (nt ribaviriin). Kui teile määratakse raviks Viraferon kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie raviarst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja –režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et Viraferon'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma raviarsti või apteekriga.

Nahaalusi kasutamine:

Ravimil on müügiluba lõpetatud

Viraferon on tavaliselt mõeldud kasutamiseks nahaalusi. See tähendab, et Viraferon süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Nahaalusi manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt infolehe lõpus KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA).

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks Viraferon'i annus. Viraferon'i manustatakse kolm korda nädalas igal teisel päeval, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

Viraferon'i kasutamisel järgige täpselt raviarsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage Viraferon'i kogu määratud aja vältel.

Kui te kasutate Viraferon'i rohkem kui ette nähtud
Võtke ühendust oma raviarsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

Kui te unustate Viraferon'i võtta
Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab Viraferon'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma raviarsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viraferon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

Mõnel inimesel tekib Viraferon'i monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Kasutamine lastel: Eriti lapsed kalduvad Viraferon'i ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage Viraferon'i kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma raviarsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):
- käte, labajalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon Viraferon'ile. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma raviarstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:
- valu rinnus või püsiv ja raske köha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; vahavärvi kahvatus, veresuhkru

Ravimi on müügiluba lõppenud

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis.

Ravi algul võib Viraferon põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmatunde/külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Muude tekkida võivate kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10-st):
valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalulangus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, lihas-skeleti valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

Sageli esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 10-st):
janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, *Herpes simplex* (villid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), erutatud olek, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, käte ja jalgade suurenenud tundlikkus külmale, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

Harva esinenud kõrvaltoimed (vähemalt 1-l patsiendil 10 000-st, kuid vähem kui 1-l patsiendil 1000-st):
kopsupõletik

Väga harva esinenud kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):
madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga kui märkate mõnda nendest sümptomitest.
On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahkluude, näo, huulte turse või kõrituse, mis võib põhjustada neelamis-või hingamisraskusi), bronhokonstriktsioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lisaks on Viraferon'i kasutamise korral esinenud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane).

Mõnel patsiendil võib esineda ülalpool loetlemata kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VIRAFERON'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 ºC…8 ºC).
Mitte hoida sügavkülmas.
Iga süstel on mõeldud maksimaalselt 4-nädalaseks kasutusperioodiks ja tuleb pärast seda hävitada.
Süstel tohib neljanädalase kasutusperioodi jooksul olla temperatuuril 25 ºC maksimaalselt 48 tundi (2 päeva), mis peaks katma juhuslikud viivitused süsteli külmkappi panekul.

Sõltuvalt annusest võib nõelu ja puhastustampoone pakendisse alles jääda. Palun kõrvaldage need korralikult ja ohutult.

Ärge kasutage Viraferon'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ärge kasutage Viraferon'i, kui te märkate muutusi Viraferon'i välimuses.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Viraferon sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne interferoon alfa-2b, 60 miljonit RÜ/süstel.
- Abiained on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Viraferon välja näeb ja pakendi sisu

Viraferon on süstelahus
Selge ja värvitu lahus paikneb klaaskassetis.
Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 60 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 5 kuni 20 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

Viraferon on saadaval kolmes erinevas pakendis:
Viraferon süstelahus 60 miljonit RÜ/süstel:
- Pakendis 1 süstel, 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni
- Pakendis 2 süstelit, 24 süstenõela ja 24 puhastustampooni
- Pakendis 8 süstelit, 96 süstenõela ja 96 puhastustampooni

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:
SP Europe
73, rue de Stalle

Tootja:
SP Labo N.V
Industriepark 30

Ravimil on müügiluba lõpetenud

B-1180 Bruxelles
Belgia

B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel : + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Raivmil on müüdiuna lõppenud

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMEA) kodulehel http://www.emea.europa.eu/.

Ravimil on müügiluba lõppenud

KUIDAS VIRAFERON'I ISESEISVALT SÜSTIDA

Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie raviarst või tema abiline juhendab teid, kuidas Viraferon'i iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

Ettevalmistus

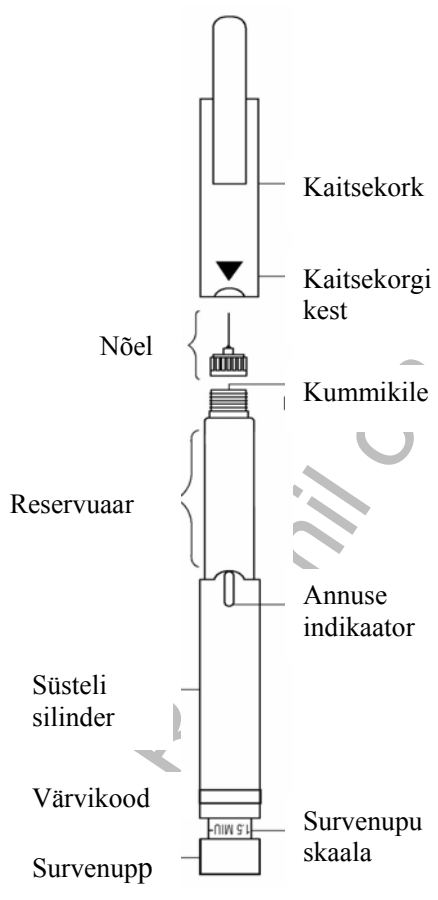
Enne alustamist võtke kõik vajalikud vahendid:

- mitmeannuseline Viraferon süstel;
- nõel nahaalusi süstimiseks (pakendiga kaasas);
- puhastustampoon.

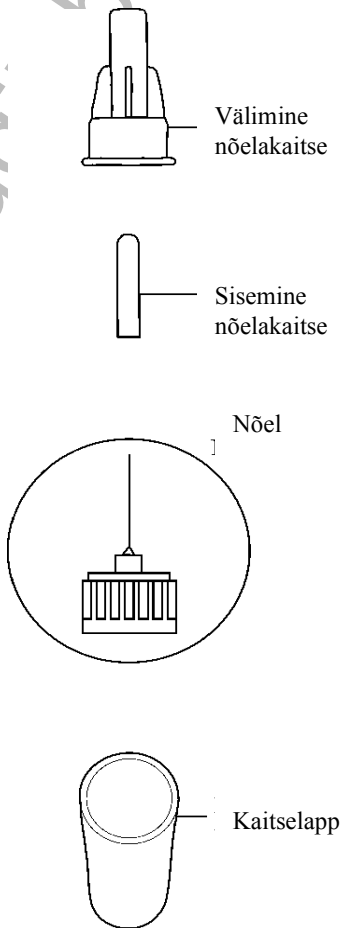
Peske hoolega käed. Kasutage pakendiga kaasasolevaid süstenõelu ainult Viraferon'i tarvis. Iga annuse puhul tuleb võtta uus süstenõel. Veenduge, et lahus on süstimise hetkel toasoe.

Joonistel A ja B on näidatud kõik süsteli ja süstenõela koostisosad. Kõige olulisemad osad on tähistatud järgmiselt:

- Survenupu skaala näitab teile süstimiseks seatud annust.
- Kui süsteli kaitsekork on suunatud ülespoole, jääb süsteli alumisse otsa roosa värvikoodiga rõngas ja survenupp.
- Süsteli kaitsekork on korrektselt paigas vaid siis, kui selle kestale märgitud kolmnurk on vastakuti annuse indikaatoriga süsteli silindril.



Joonis A



Joonis B

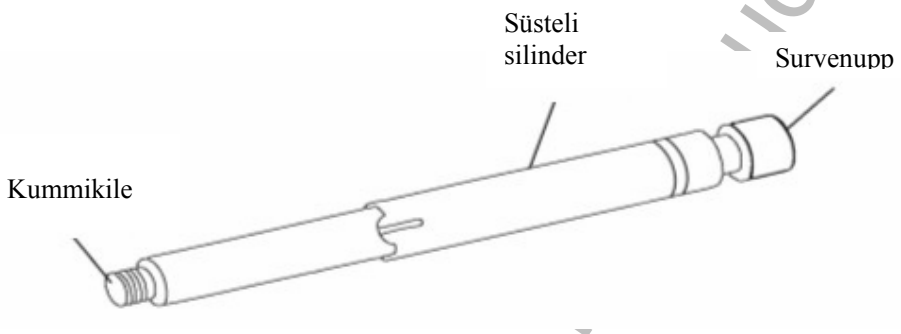
Viraferon annuse mõõtmine

Võtke süstel külmkapist välja ligikaudu pool tundi enne annuse manustamist selleks, et süstelis olev lahus oleks süstimise hetkel toasoe.

Kui olete süstimiseks valmis, valmistage oma süstel ette järgnevalt:

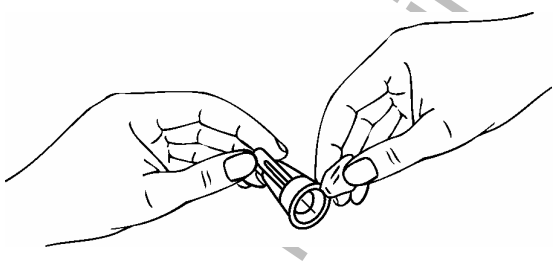
Kontrollige, et Viraferon süstelahus oleks enne kasutamist läbipaistev ja värvitu. Kui lahus ei ole ühtlaselt selge välimusega või kui see sisaldab tahkeid osakesi, pole selle kasutamine lubatud.

Eemaldage süstelilt kaitsekork ja desinfitseerige kummikile (vt Joonis C) ühe puhastustampooniga.



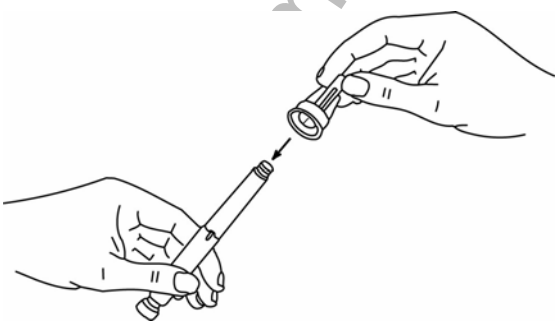
Joonis C

Eemaldage süstenõelalt kaitselapp. Pange tähele, et süstenõela tagumine osa tuleb nähtavale peale kaitselapi eemaldamist (vt Joonis D).

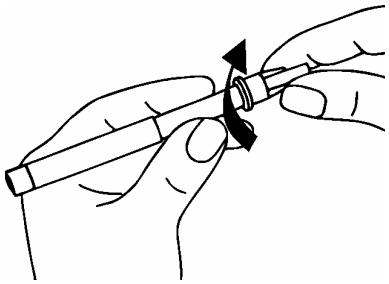


Joonis D

Suruge süstenõel ettevaatlikult süstelile vastavalt joonisel E kujutatule. (Pange tähele, et süstenõela tagumine osa läbistab kummikile, mille te eelnevalt desinfitseerisite). Nüüd keerake süstenõela süstelil päripäeva nii, et see korralikult kinnitub (vt Joonis F).

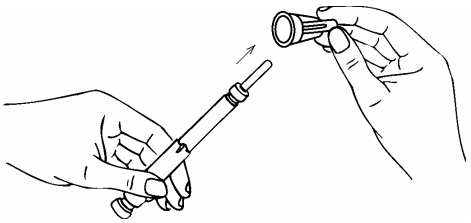


Joonis E

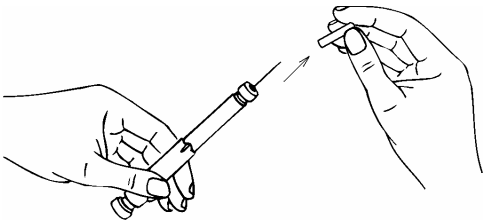


Joonis F

Esiteks eemaldage välimine nõelakaitse (Joonis G). Seejärel eemaldage ettevaatlikult sisemine nõelakaitse. Pidage silmas, et nõel on nüüd katmata (Joonis H). Hoidke välimine nõelakaitse hilisemaks kasutamiseks alles.



Joonis G

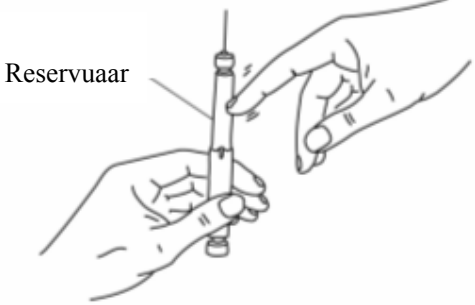


Joonis H

Süstel on nüüd kasutamiseks valmis. Kuna süstenõela ja reservuaari võib säilitamisel koguneda veidi õhku, on järgmiseks sammuks õhumullide eemaldamine. Seda nimetatakse õhusüstiks.

Hoidke Viraferon süstelahusega mitmeannuselist süstelt nii, et süstenõel oleks suunatud üles.

Koputage sõrmega reservuaarile nii, et seal olevad õhumullid tõusevad reservuaari ülemisse ossa, süstenõela alla (Joonis I).



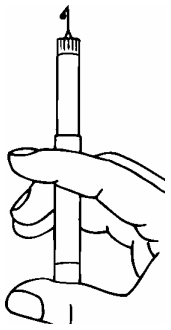
Joonis I

Hoidke süstelt silindrist ja keerake reservuaari joonisel J noolega näidatud suunas (päripäeva) kuni kuulete klõpsatust.

Joonis J

Süstelt püstiasendis hoides vajutage survenupp lõpuni ja jälgige, kas süstenõela otsa tekib tilk Viraferon süstelahust. (Pange tähele süstenõela otsas olevat tilka Joonisel K.)

Ravimil müügiloa lõpetatud

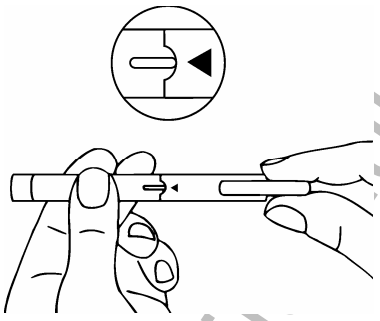


Joonis K

Kui tilka ei ilmu, kasutage teist süstelt ja tagastage vigane süstel müüjale.

Märkus: süstelisse võib jääda veidi õhku, ent see pole oluline, kuna olete eemaldanud õhu süstenõelast ja annus saab korrektne.

Asetage Viraferon mitmeannuselise süstelahusega süsteli kaitsekork kolmnurgaga tähistatud asendisse, mis jääb teisele poole annuse indikaatorit (vt Joonis L).



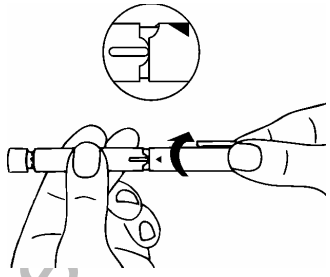
Joonis L

Nüüd võib süstelil määrata annuse. Järgmiseks hoidke süstelit silindri keskelt – see võimaldab survenupul vabalt liikuda, tagades õige annuse seadistamise.

Vajaliku annuse seadistamiseks hoidke süstelit horisontaalasendis, haarates ühe käega silindrist. Teise käega pöörake korki päripäeva joonisel M noolega näidatud suunas. Märkate, et survenupp kerkib, osutades seatud annusele. Õige annuse seadistamiseks keerake korki niipalju kordi, kui on mainitud alljärgnevas tabelis:

Ravimi ürmu kuba lõppenud

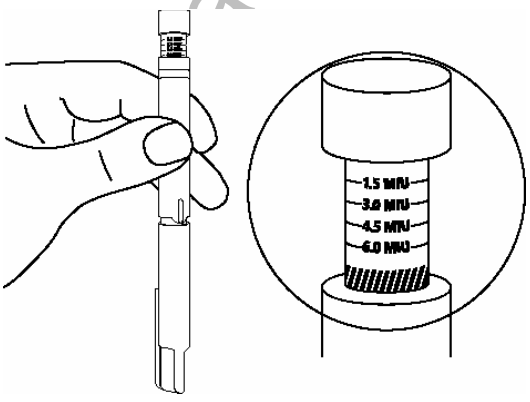
“Pöörete” ja “klõpsatuste” arv	Vastavad annused (miljonit/RÜ) Viraferon süstelahust 60 miljonit RÜ/mitmeannuselises süstelis
1 täispööre (5 klõpsatust)	5
6 klõpsatust	6
7 klõpsatust	7
8 klõpsatust	8
9 klõpsatust	9
2 täispööret (10 klõpsatust)	10
11 klõpsatust	11
12 klõpsatust	12
13 klõpsatust	13
14 klõpsatust	14
3 täispööret (15 klõpsatust)	15
16 klõpsatust	16
17 klõpsatust	17
18 klõpsatust	18
19 klõpsatust	19
4 täispööret (20 klõpsatust)*	20



Joonis M

*4 täispööret väljastab ühe süstega manustatava maksimaalse suurusega üksikannuse. Mitmeannuseline süstel väljastab koguannuse 60 miljonit RÜ eraldi annustena suurusega vahemikus 5 kuni 20 miljonit RÜ. Mitmeannuseline süstel väljastab maksimaalselt kaksteist 5 miljoni RÜ suurust annust ajavahemikus mitte üle 4 nädala.

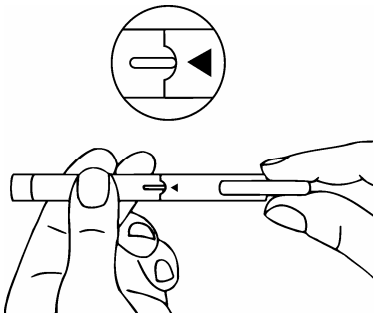
Survenupu skaala näitab teile seadistatud annust (vt Joonis N). Täispööretele vastavate annuste seadistamisel peab survenupu skaala näitama teile täpselt seadistatud annust. Annuste korral, mis vastavad klõpsatustele täispöörete vahepeal, peab survenupu skaala jääma kahe vastava täispöörde markeeringu vahele. Siin peaksite kontrollima, kas seadistatud annus on õige.



Ravimi on müügiluba lõppe

Joonis N

Peale igat täispööret veenduge, et kolmnurk asetseks annuse indikaatori suhtes vastaspoolel (vt Joonis O). Kui olete valinud vale annuse, keerake korki lihtsalt tagasi (vastupäeva) niikaua kuni survenupp on maksimaalselt sisse keeratud ja alustage otsast peale. Kui õige annus on seadistatud, olete valmis süsti tegemiseks.



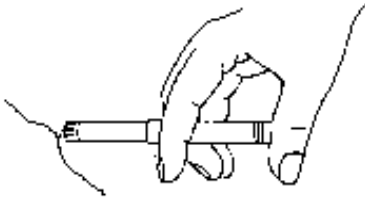
Joonis O

Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete eriti sale, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda. Vahetage süstekohta iga kord.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake kuni see ära kuivab. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstel ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all.

Seejärel vajutage survenupp lõpuni alla (vt Joonis P).

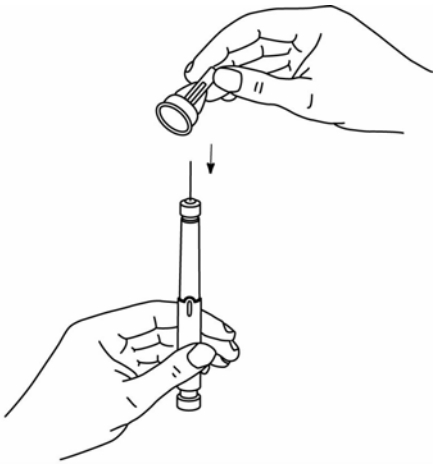


Joonis P

Survenuppu all hoides jätke süstenõel mõneks sekundiks paigale, et Viraferon süstelahus jaotuks ühtlaselt naha alla, seejärel tõmmake nõel nahast välja.

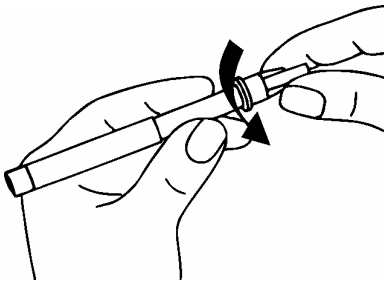
Asetage välimine nõelakaitse hoolikalt tagasi (vt Joonis Q).

Ravimi ... ilubaleht

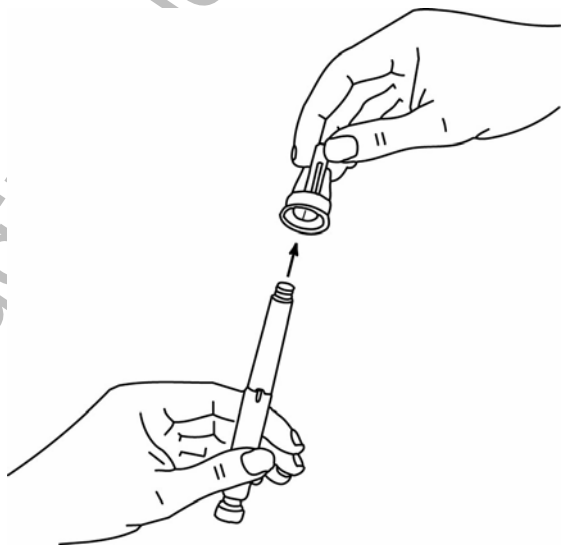


Joonis Q

Keerake süstenõel koos kaitsega täielikult maha, pöörates seda vastupäeva vastavalt joonisel R kujutatule. Seejärel eemaldage see süstelilt ja kõrvaldage kaitsestatud süstenõel. (vt Joonis S).

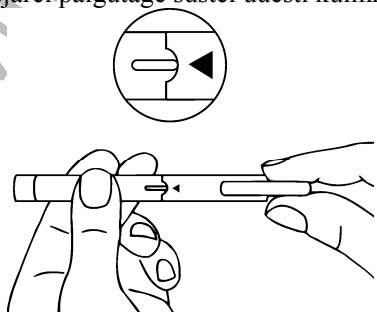


Joonis R



Joonis S

Kinnitage süstelile uuesti kaitsekork nii, et kolmnurk oleks teisel pool annuse indikaatorit, nagu näidatud joonisel T. Seejärel paigutage süstel uuesti külmkappi.



Joonis T

Ravimil on müügiloa lõppenud