

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

Toimeaine on rekombinantse alfa-2b-interferooni* ja monometoksüpolüetüleenglükooli kovalentne konjugaat. Selle toote potentsust ei tohiks võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkudega (vt lõik 5.1).

* toodetud rDNA tehnoloogia abil *E. coli* rakkudes, milles on inimese leukotsüüdist pärineva alfa-2b-interferooni geeni kandev geneetiliselt töödeldud plasmidi hübriid.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga viaal sisaldab 0,5 ml kohta 40 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge pulber.

Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Täiskasvanud (kolmikravi)

ViraferonPeg kombinatsioonis ribaviriini ja botsepreviiriga (kolmikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkuse raviks kompenseeritud maksahaigusega (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kelle eelnev ravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Palun tutvuge ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega, kui ViraferonPeg'i hakatakse kasutama kombinatsioonis nende ravimitega.

Täiskasvanud (kaksik- ja monoravi)

ViraferonPeg on näidustatud kroonilise hepatiit C raviks (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kellel on hepatiit C viiruse RNA (HCV-RNA) positiivne, sealhulgas kompenseeritud tsirroosiga patsiendid, kes on koinfitseerunud kliiniliselt stabiilse HIV-ga (vt lõik 4.4).

ViraferonPeg kombinatsioonis ribaviriiniga (kaksikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C nakkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud, sealhulgas patsientidel, kellel esineb kliiniliselt stabiilne HIV koinfektsioon ja täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aintinterferooni (pegüleeritud või mittepegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi või aintinterferooni monoravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Monoteraapia interferooni, sh ViraferonPeg'iga, on näidustatud patsientidele, kellel on ribaviriini talumatuse või vastunäidustuse puhul.

Palun tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega, kui ViraferonPeg'i hakatakse kasutama kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed (kaksikravi)

ViraferonPeg on näidustatud kombinatsioonravi koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi (vt lõik 4.4).

Kasutades ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, tutvuge ribaviriini kapslite või suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on kogemusi C-hepatiidi patsientide ravimisel.

Annustamine

ViraferonPeg'i manustatakse nahaaluse süstina üks kord nädalas. Täiskasvanutele manustatav annus sõltub sellest, kas seda kasutatakse kombinatsioon- (kaksik- või kolmikravina) või monoteraapiana.

ViraferonPeg'i kombinatsioonravi (kaksik- või kolmikravi)

Kaksikravi (ViraferonPeg ribaviriiniga): on näidustatud kõigil täiskasvanud patsientidel ning 3-aastastel ja vanematel lastel.

Kolmikravi (ViraferonPeg ribaviriini ja botsepreviiriga): on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkusega täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud – manustatav annus

ViraferonPeg 1,5 µg/kg/nädalas kombinatsioonis ribaviriini kapslitega.

ViraferonPeg'i 1,5 µg/kg ja kombinatsioonis kasutatava ribaviriini annused võib manustada patsiendi kehakaalule vastavate ViraferonPeg'i tugevuste kaupa kooskõlas **tabeliga 1**. Ribaviriini kapsleid manustatakse suukaudselt iga päev kaheks annuseks jagatuna koos toiduga (hommikul ja õhtul).

Tabel 1 Annustamine kombinatsioonravi korral*

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg		Ribaviriini kapslid	
	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	Ribaviriini ööpäevane annus (mg)	Kapslite arv (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 3 õhtul

c: 3 hommikul, 3 õhtul

d: 3 hommikul, 4 õhtul

* Kolmikravis manustatava botsepreviiri täpse annuse osas tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Täiskasvanud – ravi kestus – eelnevalt ravimata patsiendid

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse eelnevalt ravitud: genotüüp 1 viirusega infitseeritud patsientidel, kellel ei ole saavutatud HCV-RNA allpool määramispiiri või kellel ei avaldu adekvaatset viroloogilist ravivastust 4. või 12. ravinädalal, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada ja neil tuleks kaaluda ravi katkestamist (vt ka lõik 5.1).

- Genotüüp 1:
 - Patsientidel, kellel on HCV-RNA allpool määramispiiri 12. ravinädalal, jätkatakse ravi täiendavalt 9 kuu vältel (st kokku 48 nädalat).
 - Patsientidel, kellel on 12. ravinädalal määratav, kuid algtasemega võrreldes ≥ 2 log võrra vähenenud HCV-RNA tase, peab seda uuesti määrama 24. ravinädalal ja juhul kui HCV-RNA on allpool määramispiiri, tuleb jätkata täieliku ravikuuriga (st kokku 48 nädalat). Kui HCV-RNA on 24. ravinädalal siiski veel määratav, peab kaaluma ravi lõpetamist.
 - Genotüüp 1 viirusega infitseeritud ja madala viiruskoopiate arvuga ($< 600\,000$ RÜ/ml) patsientide alagrupi, kelle HCV-RNA muutub negatiivseks 4. ravinädalal ja püsib HCV-RNA negatiivne 24. nädalal, ravi võib peatada pärast 24. ravinädalat või jätkata täiendavalt 24 nädalat (st ravi kestab kokku 48 nädalat). 24 nädalat kestev ravi võib olla seotud suurema retsidiivide esinemise riskiga kui 48 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1).
- Genotüübid 2 või 3:
 - soovitav on ravida kõiki patsiente kaksikraviga 24 nädalat, välja arvatud HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid, kes peaksid saama ravi 48 nädalat.
- Genotüüp 4:
 - genotüüp 4 viirusega nakatunud patsiente on üldiselt raske ravida ja vähesed uuringuandmed ($n = 66$) viitavad, et sobivaim ravi kestus kaksikravi puhul on sarnane genotüübile 1.

Täiskasvanud – ravi kestus – HCV/HIV koinfektsioon

Kaksikravi: soovitatav kaksikravi kuuri pikkus HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on 48 nädalat, sõltumata genotüübist.

Ravivastuse saavutamise ja mittesaavutamise ennustatavus HCV/HIV koinfektsiooni korral – varane viroloogiline ravivastus 12. nädalaks, mis on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA muutumine negatiivseks (allpool määramispiiri), ennustab püsiva ravivastuse saamise tõenäosust. HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, oli püsiva ravivastuse negatiivne ennustatavuse määr 99% (67/68; Uuring 1) (vt lõik 5.1). HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said kaksikravi, täheldati positiivset ennustatavuse määra 50% (52/104; Uuring 1).

Täiskasvanud – ravi kestus – korduv ravi

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – kõik patsiendid, sõltumata genotüübist, kelle seerumi HCV-RNA on allpool määramispiiri 12. nädalal, peavad saama kaksikravi 48 nädalat. Korduvat ravi saavatel patsientidel, kes ei ole saanud viroloogilist ravivastust (st HCV-RNA allpool määramispiiri) 12. ravinädalaks, tõenäoliselt ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust saavutada pärast 48 nädalat (vt ka lõik 5.1).

Korduva ravi efektiivsust kestusega enam kui 48 nädalat pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonis eelnevalt ravile mitteallunud genotüübiga 1 patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed (ainult kaksikravi) – manustatav annus

ViraferonPegi annus 3-aastastele ja vanematele lastele ning noorukieas patsientidele määratakse keha pindala järgi ning ribaviriini annus kehakaalu järgi. ViraferonPeg'i soovitatav annus on 60 µg/m²/nädalas subkutaanselt kombinatsioonis ribaviriini annusega 15 mg/kg/ööpäevas suu kaudu, manustatuna koos toiduga jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul).

Lapsed (ainult kaksikravi) – ravi kestus

- Genotüüp 1:
Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. Kliiniliste andmete ekstrapolatsiooni järgi kombinatsioonravist lastel, kes said kombinatsioonravi standardinterferooniga (alfa-2b-interferooni/ribaviriini negatiivne annustulemus 96%), ei õnnestu patsientidel, kel ei ole saavutatud viroloogilist ravivastust 12. nädalaga, püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada. Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2 või 3:
Kaksikravi soovitatav kestus on 24 nädalat.
- Genotüüp 4:
ViraferonPeg'i/ribaviriini kliinilises uuringus said ravi ainult 5 last ja noorukit, kellel oli genotüüp 4. Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. On soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

ViraferonPeg monoteeraapia – täiskasvanud

Manustatav annus

Monoteeraapiana manustatakse ViraferonPeg'i annuses 0,5 või 1,0 µg/kg/nädalas. Olemasolev väikseima tugevusega ViraferonPeg on 50 µg/0,5 ml, seetõttu tuleb välja kirjutatud 0,5 µg/kg/nädalas annust kohandada vastavalt tabelile 2. Annusele 1,0 µg/kg/nädalas tuleb kohaldada samasugust muutmist või kasutada alternatiivseid tugevusi vastavalt tabelile 2. ViraferonPeg'i monoteeraapiat HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel ei uuritud.

Tabel 2 Annustamine monoteeraapia korral

Kehakaal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)

30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,4
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Ravi kestus

Patsientidel, kes said viroloogilise ravivastuse 12. ravinädalaks, jätkatakse ravi täiendava 3 kuuga (st ravi kestab kokku 6 kuud). Otsus ravi pikendamise kohta ühe aastani peaks põhinema teisel prognoostilistel faktoritel (nt genotüüp, vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Annuse korrigeerimine kõigi patsientide puhul (mono- ja kombinatsioonravi)

Kui ViraferonPeg'i monoterapia või kombinatsioonravi ajal ilmneb tõsiseid kõrvaltoimeid või kõrvaltoimeid laboratoorsetes näitajates, tuleb ViraferonPeg'i ja/või ribaviiri annust korrigeerida kõrvaltoimete taandumiseni. Botsepreviiri annuse vähendamist ei soovitata. Botsepreviiri ei tohi manustada ilma ViraferonPeg'i ja ribaviiriinita.

Kuna ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab ViraferonPeg'i ja ribaviiri annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannustele. Juhendid annuse muutmiseks on välja töötatud kliinilistes uuringutes.

Annuse vähendamise juhend kombinatsioonravi korral

Tabel 2a Annuse korrigeerimise juhend kombinatsioonravi korral vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ainult ribaviiri ööpäevast annust (vt märkus 1), kui	Vähendada ainult ViraferonPeg'i annust (vt märkus 2), kui	Lõpetada kombinatsioonravi, kui
Hemoglobiin	$\geq 8,5$ ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin püsiva südamehaigusega patsiendi puhul	≥ 2 g/dl alanemine hemoglobiini näidus ükskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi käigus (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl pärast neljanädalast annuse vähendamist
Lapsed ja noorukid: ei ole kohaldatav			
Leukotsüüdid	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiidid	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)	$< 25 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $< 50 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)
Bilirubiin – otsene	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^*$
Bilirubiin – kaudne	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul)
Seerumi kreatiniin	-	-	$> 2,0$ mg/dl

Kreatiniini kliirens	-	-	Lõpetada ravi Rebetol'iga, kui CrCL < 50 ml/min
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	2 x normaaltase ja > 10 x ULN* 2 x normaaltase ja > 10 x ULN*

* ULN – normaalse taseme ülemine piir.

Märkus 1: ribaviriini annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse ribaviriini teist annust täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle ribaviriini ööpäevane annus on vähendatud 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit öhtul. Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ribaviriini annust 1. korral 12 mg-ni/kg/ööpäevas, 2. korral vähendada ribaviriini annust 8 mg-ni/kg/ööpäevas.

Märkus 2: ViraferonPeg'i annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 1 µg-ni/kg/nädalas. Vajadusel vähendatakse ViraferonPeg'i teist annust 0,5 µg-ni/kg/nädalas. ViraferonPeg'i monoterapiat saavate patsientide jaoks: annuse vähendamise kohta vt lõiku annuse vähendamise juhendiga monoterapiat korral. Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ViraferonPeg'i annust 1. korral 40 µg-ni/m²/nädalas, 2. korral vähendada ViraferonPeg'i annust 20 µg-ni/m²/nädalas.

Täiskasvanutel võib ViraferonPeg'i annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 2b. ViraferonPeg'i annuse vähendamine lastel ja noorukitel saavutatakse, kohandades soovitatud annust kaheastmelises protsessis esialgselt algannuselt 60 µg/m²/nädalas kuni annuseni 40 µg/m²/nädalas ja siis vajadusel annuseni 20 µg/m²/nädalas.

Tabel 2b Kaheastmeline ViraferonPeg'i annuse vähendamine kombinatsioonravi korral täiskasvanutel

Esimene annuse vähendamine ViraferonPeg 1 µg/kg-le				Teine annuse vähendamine ViraferonPeg 0,5 µg/kg-le			
Kehakaal (kg)	Viraferon-Peg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatav Viraferon-Peg'i maht (ml)	Kehakaal (kg)	Viraferon-Peg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatav ViraferonPeg'i maht (ml)
< 40	50	25	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	120	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Annuse vähendamise juhend ViraferonPeg'i monoterapiat korral täiskasvanutel

ViraferonPeg'i monoterapiat saavate patsientide annuse korrigeerimise juhendid täiskasvanutel on näidatud tabelis 3a.

Tabel 3a Annuse korrigeerimise juhend ViraferonPeg'i monoterapiat korral täiskasvanutel vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ViraferonPeg'i <u>annust</u> poole võrra, kui:	Lõpetada ViraferonPeg'i ravi, kui:
Neutrofiidid	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$

Trombotsüüdid	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
---------------	---	----------------------

ViraferonPeg'i monoterapiat annuses 0,5 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust poole võrra, nagu näidatud tabelis 3b.

Tabel 3b ViraferonPeg'i vähendatud annus (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg monoterapiaga korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatava ViraferonPeg'i maht (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,16
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

ViraferonPeg'i monoterapiat annuses 1,0 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada välja kirjutatud annust poole võrra vähendades või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 3c.

Tabel 3c ViraferonPeg'i vähendatud annus (0,5 µg/kg) 1,0 µg/kg monoterapiaga korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatava ViraferonPeg'i maht (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
> 107–120**	80	64	0,4

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Monoterapiat

ViraferonPeg'i tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel. Patsientidel, kellel esineb mõõdukas neeru funktsioonihäire (kreatiniini kliirens 30–50 ml/minutis), tuleb ViraferonPeg'i algannust vähendada 25%. Raske neeru funktsioonihäirega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) tuleb ViraferonPeg'i algannust vähendada 50%. Puuduvad andmed ViraferonPeg'i kasutamise kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/minutis (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsiente, sealhulgas hemodialüüsil olevaid, tuleb hoolikalt jälgida. Juhul kui neerufunktsioon langeb ravi ajal, tuleb ViraferonPeg'i ravi katkestada.

Kombinatsioonravi

Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida, combineerides ViraferonPeg'i ribaviriiniga (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte). Manustamisel kombinatsioonravis tuleb neerukahjustusega patsiente hoolikamalt jälgida aneemia tekkimise suhtes.

Maksakahjustus

ViraferonPeg'iga ravimise ohutust ja efektiivsust ei ole veel uuritud raske maksa düsfunktsiooniga patsientidel, seetõttu ei tohi ViraferonPeg'i nende patsientide puhul kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Ilmsed vanusest sõltuvad ViraferonPeg'i farmakokineetika muutused puuduvad. Andmete põhjal, mis pärinevad ViraferonPeg'i ühekordse annuse manustamisest eakatele inimestele, ei ole vaja ViraferonPeg'i annust vanuse tõttu muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

ViraferonPeg'i võib kasutada kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel.

Manustamisviis

ViraferonPeg'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena. Ravimpreparaadi kasutamise juhised vt lõik 6.6. Patsiendid võivad endale ViraferonPeg'i ise süstida, kui nende arst otsustab, et see on sobiv ja vastavalt vajadusele tehakse meditsiinilist järelevalvet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes interferooni või lõigul 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Eelnevalt esinenud raske südamehaigus, kaasa arvatud ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.4).
- Rasked ja nõrgendavad meditsiinilised seisundid.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinenud autoimmuunne haigus.
- Raske maksafunktsiooni häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Ravile allumatu kilpnäärme haigus.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) funktsioonihäire.
- HCV/HIV-ga patsiendid, kellel esineb tsirroos ja Child-Pugh' skoor on ≥ 6.
- ViraferonPeg'i combineerimine telbivudiiniga.

Lapsed

- Raske psühhiaatiline haigus, eeskätt raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse (ka anamneesis).

Kombinatsioonravi

Kui ViraferonPeg'i tuleb manustada kombinatsioonravina patsientidele, kellel on krooniline hepatiit C, tuleb ka ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.4 Trihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem (KNS)

Mõnede patsientide puhul on ViraferonPeg'iga ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Alfainterferoonide kasutamisel on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, 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 enesetapu- või tapmismõtteid, on soovitatav ravi ViraferonPeg'iga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või anamnestiliselt on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid

Kui ravi alfa-2b-peginterferooniga on osutunud vajalikuks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- ViraferonPeg'i kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik 4.3). Lastel ja noorukite hulgas, keda raviti alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga, teatati ravi jooksul ja 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast ravi enesetapumõtetest või -katsetest palju sagedamini, võrreldes täiskasvanud patsientidega (2,4% vs. 1%). Nagu täiskasvanud patsientidel, esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus).

Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid

HCV infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanno jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldasel määral tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Ravikuuri jooksul 3- kuni 17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalu kaotus ja kasvu pärssumine. Olemasolevad pikaajalised andmed laste kohta, keda raviti pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniraviga, viitavad olulisele kasvupeetusele. Kolmekümne kahel protsendil (30/94) uuritavatest oli 15-protsentiiline langus vanuserühma pikkuse protsentiilis 5 aastat pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Kasu/riski hindamine lastel iga juhtumi puhul eraldi

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkinisvähine fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasnev HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse progностilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Kuigi andmeid on piiratud ei leitud 5 aastat kestnud vaatlevas jätku-uuringus tõendeid pikaajaliste mõjude kohta sugulisele küpsemisele.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatiat, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud onkoloogilistel näidustustel 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 alfainterferooni annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Valitud kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitumist maksa biopsia, kuid teatud juhtudel (sh patsiendid genotüübiga 2 ja 3) võib ravi olla näidustatud ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vastavalt kehtivatele ravijuhenditele tuleks otsustada, kas maksa biopsia on enne ravi alustamist vajalik.

Äge ülitundlikkus

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on täheldatud harva. Sellise reaktsiooni ilmnemisel ViraferonPeg'i ravi ajal tuleb ravi katkestada ja rakendada koheselt vastav meditsiiniline ravi. Mõõduv lööve ei vaja ravi katkestamist.

Südame-veresoonkond

Sarnaselt alfa-2b-interferoonile on vaja hoolikalt jälgida neid ViraferonPeg'i ravi saavaid täiskasvanud patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus, müokardiinfarkt ja/või varasemad või kestvad rütmihäired. Olemasolevate südamekahjustuste korral on soovitatav, et patsiendile teostataks enne ravikuuri ja selle ajal elektrokardiograafiline uuring. Südame rütmihäired (eriti supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt konventsionaalsele ravile, aga võivad vajada ka ViraferonPeg'i ravi lõpetamist. Puuduvad andmed kasutamise kohta lastel või noorukitel, kellel on anamneesis südamehaigus.

Maksapuudulikkus

ViraferonPeg suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski. Sarnaselt kõikide interferoonidega tuleb ViraferonPeg'iga ravi katkestada nendel patsientidel, kellel tekib koagulatsioonimarkerite prolongeerumine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksa funktsiooni.

Pürekсія

Kuna pürekсіat saab seostada interferoonravi puhul sageli ette tuleva tsütotoolse sündroomiga, tuleb välistada muud püsiva pürekсіa põhjused.

Hüdreerimine

ViraferonPeg-ravi ajal on oluline hoida adekvaatset vedeliku tasakaalu, kuna mõnedel alfainterferoonidega ravitud patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Muutused kopsudes

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja mõnikord fataalset pneumooniat on alfainterferoonravi saavatel patsientidel täheldatud harva. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürekсіa, kõha, hingeldus või muud hingamiseldukonnaga seotud sümptomid, tuleb teha röntgenülevõtte rindkerest. Kui röntgenoloogiliselt ilmnevad kopsuinfiltraadid või kui on märke kopsu funktsioonihäirest, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajadusel alfainterferoonravi katkestada. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja ravi kortikosteroididega viib kopsudes ilmnevate kõrvaltoimete kadumiseni.

Autoimmuunsed häired

Alfainterferooniga ravimise ajal on täheldatud autoantikehade teket ja autoimmuunseid häireid. Suurenenud riskiks on patsientidel, kellel on eelsoodumus autoimmuunsete häirete tekkeks. Autoimmuunsetele häiretele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda interferoonravi jätkamise kasu ja võimalikku kaasuvat ohtu (vt ka lõik 4.4 Muutused kilpnäärmes ja lõik 4.8).

Harvade C-hepatiidi patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

Muutused silmas

Harvadel juhtudel on pärast alfainterferoonravi täheldatud oftalmoloogilisi häireid, sh reetina hemorraagiat, reetina eksudaate, serooset võrkkesta irdumist ja silma võrkkesta arteri või veeni oklusiooni (vt lõik 4.8). Kõigil patsientidel tuleb ravi alustades läbi viia silmade kontroll. Patsientidel, kes kaebavad silma sümptomeid, sh nägemisteravuse langust või muutusi nägemisväljas, tuleb läbida silmade täielik kontroll. ViraferonPeg-ravi ajal on soovitatav perioodiliselt läbi viia silmade kontroll, eriti patsientidel, kes põevad haigusi, mis võivad retinopaatiat esile kutsuda, nagu diabeet või

hüpertensioon. Patsientidel, kellel tekib uus või halveneb olemasolev oftalmoloogiline kahjustus, tuleks kaaluda ViraferonPeg-ravi katkestamist.

Muutused kilpnäärmes

Kilpnäärme funktsioonihäireid, kas hüpo- või hüpertüreoidismi, on alfainterferooni saavate kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud haigetel tekkinud harva. Ligikaudu 21%-l ViraferonPeg'i/ribaviiriini kombinatsiooniga ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus. Ligikaudu 2%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne ViraferonPeg'i ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. TSH taset tuleb kontrollida, kui ravikuuri ajal tekivad patsiendil kilpnäärme talitlushäirele viitavad sümptomid. Kilpnäärme funktsioonihäire olemasolu korral võib ViraferonPeg'iga ravimist jätkata juhul, kui TSH tase on ravimitega kontrollitav. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Metaboolsed häired

Täheldatud on hüprtriiglütserideemia teket või ägenemist, mis võib vahel olla tõsine. See õhutus on soovitatav jälgida lipiidide taset.

HCV/HIV koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos

HIV-positiivsetel C-hepatiidi patsientidel, kes saavad HAART-ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. ViraferonPeg'i ja ribaviiriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviiriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Maksa dekompensatsioon laialdase tsirroosiga HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Koinfitseerunud patsiendid, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda kõrgenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviiriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgenenud ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastast ravi koheselt katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferoon-/ribaviiriinravi ning kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamus neist kõrvalekaltest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i ja ribaviiriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks ning seetõttu ei ole sellise kombinatsiooni kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide kohta, kelle CD4-rakkude arv on vähem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatlikult.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ViraferonPeg'i ja ribaviiriiniga.

HCV/HBV koinfektsioon

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused

Patsientidel, kes on saanud ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib ViraferonPeg'i ja ribaviriini pikaajalise 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 lõpetada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Organtransplantaadi retsiptendid

ViraferonPeg'i ohutust ja efektiivsust C-hepatiidi raviks kas üksinda või kombinatsioonis ribaviriiniga ei ole maksa või teiste organite transplantatsiooni läbinud patsientidel uuritud. Lisaks andmed viitavad võimalusele, et alfainterferoonravi võib olla seotud neerude suurenemise ja äratõukereaktsiooniga. Teatatud on ka maksa äratõukereaktsioonidest.

Muu

Kuna psoriaasi- ja sarkoidoosihaigetel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on ViraferonPeg'i kasutamine psoriaasi ja sarkoidoosi korral soovitatav ainult siis, kui oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist peab kõikidel patsientidel teostama standardsed hematoloogilised uuringud, vere biokeemilise uuringu ja kilpnäärme funktsiooniuuringu. Juhtnõõridena aktsepteeritavad baasväärtused enne ViraferonPeg'iga ravi alustamist on järgmised:

- Trombotsüüdid $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilid $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH tase peab olema normi piires

Laboratoorsed uuringud tuleb teostada 2. ja 4. ravinädalal ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. HCV-RNA tuleb määrata ravi jooksul perioodiliselt (vt lõik 4.2).

Pikaajaline säilitusravi monoteraapiana

Kliinilises uuringus on näidatud, et alfa-2b-peginterferooni kasutamine madalas annuses ($0,5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ madalas) ei ole efektiivne pikaajalises säilitusravis monoteraapiana (keskmine kasutamise kestus 2,5 aastat) haiguse progresseerumise vältimiseks ravivastust mittenäidanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel. Mitteravimisega võrreldes ei täheldatud statistiliselt suurt erinevust esimese kliinilise sündmuse (maksafunktsiooni dekompanseerumine, hepatotsellulaarne kartsinoom, surm ja/või maksa transplantatsioon) ilmnemise aja osas. Seetõttu ei tohi ViraferonPeg'i kasutada pikaajalises säilitusravis monoteraapiana.

Oluline teave mõningate ViraferonPeg'i koostisainete suhtes

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasii puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Telbivudiin

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia tekke suurenenud riskiga. Nende juhtude tekkemehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on ViraferonPeg'i kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Metadoon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes olid pideval metadooni asendusravil ja polnud varem kasutanud alfa-2b-peginterferooni, tõusis pärast ViraferonPeg'i subkutaanset manustamist 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas nelja nädala vältel R-metadooni AUC ligikaudu 15% (95% CI 10...18% prognoositava vahemiku 103...128% jaoks). Antud leiu kliiniline olulisus ei ole teada, siiski tuleb patsiente jälgida suurenenud sedatiivse toime ning respiratoorse depressiooni suhtes. Eri annuses annuses metadooni saavatel patsientidel tuleb arvestada QTc-intervalli pikenemise riskiga.

Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) võimalikku koostoimet metaboolsete ensüümide substraatidega hinnati kolmes mitmeannuselises kliinilise farmakoloogia uuringus. Nendes uuringutes hinnati alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) mitmeannuselise ravi skeemi C-hepatiidi patsientidel (1,5 mikrogrammi/nädalas) või tervetel isikutel (1 mikrogrammi/nädalas või 3 mikrogrammi/nädalas) (**Tabel 4**). Alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) ja tolbutamiidi, midasolaami või dapsooni vahel ei täheldatud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet; seetõttu ei ole vaja annuseid korrigeerida, kui alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C9, CYP3A4 ja N-atsetültransferaasi abil. Samaaegne alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) ja kofeiini või desipramiini manustamine suurendab mõeldukalt kofeiini ja desipramiini toimet. Kui patsientidele manustatakse ViraferonPeg'i koos CYP1A2 või CYP2D6 abil metaboliseerivate ravimitega, siis tsütokroom P 450 aktiivsuse languse määr ei oma tõenäoliselt kliinilist mõju, välja arvatud ravimite korral, millel on kitsas terapeutiline vahemik (**Tabel 5**).

Tabel 4 Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamiid (CYP2C9 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Dekstrometorfaan-hüdrobromiid (CYP2D6 ja CYP3A substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramiin (CYP2D6 substraat)	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midasolaam (CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoon (N-atsetültransferaasi substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,05 (0,92; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

arvutatud 48 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal
arvutatud 24 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

Tabel 5 Ettevaatusabinõud koosmanustamise ViraferonPeg'i tuleb manustada ettevaatusega, kui manustatakse koos järgmiste ravimitega)

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Teofülliin	Teofülliooni ja ViraferonPeg'i koosmanustamine võib tõsta teofülliooni kontsentratsiooni veres. Soovitatav on ViraferonPeg'i ja teofülliooni koos manustada ettevaatusega. ViraferonPeg'i ja teofülliooni koosmanustamisel tuleb järgida teofülliooni pakendi infolehel olevat teavet.	Teofülliooni metabolism on pärsitud ViraferonPeg'i inhibeeriva toime tõttu CYP1A2-le.
Tioridasiin	Tioridasiini ja ViraferonPeg'i koosmanustamine võib tõsta tioridasiini kontsentratsiooni veres. Soovitatav on ViraferonPeg'i ja tioridasiini koos manustada ettevaatusega. ViraferonPeg'i ja tioridasiini koosmanustamisel tuleb järgida tioridasiini pakendi infolehel olevat teavet.	Tioridasiini metabolism on pärsitud ViraferonPeg'i inhibeeriva toime tõttu CYP2D6-le.
Teofülliin, antipüriin, varfariin	Täheldatud on nende ravimite kontsentratsiooni tõusu veres, kui neid on manustatud koos teiste interferoonipreparaatidega, seetõttu tuleb nende koosmanustamisel olla ettevaatlik.	Teiste ravimite metabolism maksas võib olla pärsitud.

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Zidovudiin	Manustamine kombinatsioonis teiste interferoonipreparaatidega võib tugevdada zidovudiini pärssivat mõju luuüdi funktsioonile ja intensiivistada vererakkude vähenemist, näiteks võib ilmneda valgete vereliblede hulga vähenemine.	Toimemehhanism on teadmata, kuid arvatakse, et mõlemal ravimil on luuüdi funktsiooni pärssiv toime.
Immunosupressiivne ravi	Manustamisel koos teiste interferoonipreparaatidega võib transplantaadiga (neer, luuüdi jne) patsientidel immunosupresseeriva ravi toime nõrgeneda.	Arvatakse, et see võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni.

Farmakokineetilises uuringus ei täheldatud mitmekordse annustamise korral ViraferonPeg'i ja ribaviriini vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

HCV/HIV koinfektsioon

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab ribaviriin ja ViraferonPeg'i nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib põhjustada puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Ribaviriini ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud juhteid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Aneemia ägenemist ribaviriini tõttu on täheldatud kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Ribaviriini kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ViraferonPeg-ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Primaatidel soodustab alfa-2b-interferoon aborti teket. On tõenäoline, et ka ViraferonPeg võib sama toimet esile kutsuda.

Võimalik risk inimesele ei ole teada. ViraferonPeg'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Ribaviriini kasutamine raseduse ajal põhjustab tõsiseid sünnidefekte, seetõttu ei tohi ribaviriinravi kasutada rasedatel naistel.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad andmed ViraferonPeg-ravi võimalike mõjude kohta mehe või naise fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidel, kellel tekib ViraferonPeg'iga ravimise ajal väsimus, unisus või segasusseisund, tuleks vältida autojuhtimist või masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kolmikravi

Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksik- ja monoravi

Ohutusandmete kokkuvõte

ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel olid kõige sagedamini esinevateks raviga seostatud kõrvaltoimeteks, mida täheldati enam kui pooltel uuringus osalejatel, väsimus, peavalu ja süstekoha reaktsioon. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 25%-l uuringus osalejatel, olid iiveldus, külmavärinad, unetus, aneemia, pürektsia, müalgia, astenia, valu, alopeetsia, isutus, kehakaalu langus, depressioon, kõõve ja ärrituvus. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ning kontrollitavad, mistõttu puudus vajadus annuste modifitseerimiseks või ravi katkestamiseks. Väsimus, alopeetsia, sügelus, iiveldus, isutus, kehakaalu langus, ärrituvus ja unetus ilmnesisid märkimisväärselt vähem neil patsientidel, kes said ViraferonPeg'i monoterapiat, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonravi (vt tabel 6).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Kliinilistes uuringutes või turustamisjärgse seire käigus täheldati alfa-2b-peginterferooniga, sh ViraferonPeg'i monoterapiaga või ViraferonPeg'i/ribaviriiniga ravitud täiskasvanud patsientidel järgnevaid raviga seostatud kõrvaltoimeid. Toimed on loetletud tabelis 6 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel, keda raviti alfa-2b-peginterferooniga, sealhulgas ViraferonPeg'i monoterapiat või ViraferonPeg + ribaviriin

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon*, farüngiit*
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Teadmata:	B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Väga harv:	Aplastiline aneemia

Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv:	Sarkoidoos
Teadmata:	Ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaksia ja anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, süsteemne erütematoosne luupus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüpokaltseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt:	Melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia
Harv:	Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, ärevus*, emotsionaalne labiilsus*, halvenenud keskendumisvõime, unetus
Sage:	Agressiivne käitumine, agitatsioon, viha, meeleolumuutus, ebatavaline käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebatavalised unenäod, nutmine
Aeg-ajalt:	Enesetapp, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psühhhoos, hallutsinatsioon, paanikahoog
Harv:	Bipolaarsed häired
Teadmata:	Mõrvamõtted, maania
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Amneesia, mäluhäired, ninetus, migreen, ataksia, segasus, neuralgia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsteesia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Konvulsioon
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks, tserebrovaskulaarne isheemia, entsefalopaatia
Teadmata:	Näo halvatus, mononeuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemishäire, hägune nägemine, fotofoobia, konjunktiviit, silma ärritus, pisarakanali häire, silma valu, kuiv silm
Aeg-ajalt:	Reetina eksudaadid
Harv:	Nägemisteravuse või nägemisvälja kadu, võrkkesta verejooksud, retinopaatiad, võrkkesta arteri oklusioon, võrkkesta veeni oklusioon, optiline neuriit, papillödeem, makulaarne ödeem
Teadmata:	Seroosne võrkkesta irdumine
Kõrv- ja labürindi kahjustused	
Sage:	Kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, peapööritus
Aeg-ajalt:	Kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, südame rütmihäire, perikardiit
Väga harv:	Südame isheemia
Teadmata:	Perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus
Harv:	Vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Düsfoonia, ninaverejooks, hingamisraskused, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, neelu- ja kõripiirkonna valu
Väga harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Teadmata:	Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [#]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine*, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, suukuivus*
Sage:	Düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, haavandid suus, keelevalu, igemete veritsus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, hemorroidid, keeliit, pingetunde kõhus, gingiviit, glossiit, hamba kahjustus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit
Teadmata:	Keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hüperbilirubineemia, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus*, nahakuivus*, lööve*
Sage:	Psoriaas, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapulöosne lööve, dermatiit, erütematoosne lööve, ekseem, öine higistamine, hüperhidroos, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihaskrampid
Harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, reumatoidartriit
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv:	Neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja munanäärme häired	
Sage:	Arüenorröa, valu rinnas, menorraagia, menstruaatsioonihaire, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus, seksuaalfunktsiooni häire, prostatiit, ereksioonihaire
Üldised häired ja ravimustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioon*, süstekoha põletik, väsimus, astenia, ärritus, külmavärinad, pürekia, gripitaoline haigus, valu
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, valu süstekohal, halb enesetunne, näo ödeem, perifeerne ödeem, enesetunde muutused, janu
Harv:	Süstekoha nekroos
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need kõrvaltoimed esinesid sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i monoterapiat.

[#]Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus täiskasvanutel

Enamus neutropeeniat ja trombotsütopeeniat juhte olid nõrgad (WHO astmed 1 või 2). Mõned raskemad neutropeeniat juhud esinesid soovitatud annuses ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud patsientidel (WHO aste 3: 39 patsienti 186-st [21%] ja WHO aste 4: 13 patsienti 186-st [7%]).

Umbes 1,2% patsientidest, kes said ViraferonPeg'i või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi ribaviriiniga, esines kliinilistes uuringutes ravi ajal eluohtlikke psühhiaatrilisi häireid, sh suitsiidimõtted ja enesetapukatsed (vt lõik 4.4).

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

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonide kasutamise ajal on harva teatatud järgmistest oftalmoloogilistest häiretest: retinopaatiaid (sh makulaarne ödeem), võrkkesta hemorraagia, võrkkesta arteri või veeni oklusioon, reetina eksudaadid, nägemisteravuse langus või muutused nägemisväljas, optiline närvipõletik ja papillödeem (vt lõik 4.4).

Alfainterferoonide puhul on teatatud mitmetest autoimmuunsetest ja immuun-võhutatud häiretest, nagu kilpnäärme häired, dissemineerunud erütematoosne luupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia ja Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (vt ka lõik 4.4).

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

Ohutusandmete kokkuvõte

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombineerituna ribaviriiniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste kõrvaltoimetena (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: seen kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögisuulaugus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vereamülaasi sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%), jäsemevalu (6%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviriini, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, ilmnesis sagedamini HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, taandus enamus neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi annaegne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines sagedamini patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, võrreldes patsientidega, kes said alfa-2b-interferooni kombinatsioonis ribaviriiniga. Uuringus 1 (vt lõik 5.1) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 rakku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning trombotsüütide arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. ViraferonPeg'i kasutamine kombinatsioonis ribaviriiniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenია ja kaalukaotuse tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgsega võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st uuritavast üheksakümmend neli võis olla 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel uuritavatel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud uuritavatest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud uuritavatest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (63%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavatest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnenu tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpötüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpötüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroksiinravi.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest teatati uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga. Need kõrvaltoimed on loetletud **tabelis 7** organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7 Kõrvaltoimed, millest teatati väga sageli, sageli või aeg-ajalt kliinilises uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Seeninfektsioon, gripp, suu herpes, keskkõrvapõletik, streptokokiline farüngiit, nasofarüngiit, sinusiit
Aeg-ajalt:	Pneumoonia, askariaas, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit, kuseteede infektsioon, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, leukopeenia, neutropeen
Sage:	Trombotsütopeen
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus, vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Enesetapumõtted, enesetapukatse, depressioon, ärritus, emotsionaalne labiilsus, viha, agitatsioon, ärevus, meeleolu muutus, rahutus, närvilisus, unetus
Aeg-ajalt:	Ebatavaline käitumine, masendunud meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenägu
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Düsgeusia, minestus, tähelepanuhäire, unetus, halb unekvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, paresteesia, hüpersteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, treemor
Silma kahjustused	
Sage:	Silma valu
Aeg-ajalt:	Konjunktivi veritsus, silma kihelus, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Õhetus
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired	
Sage:	Kõha, ninaverejooks, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt:	Vilisev hingamine, ebamugavustunne ninas, rinorröa
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, ülakõhuvalu, oksendamine, iiveldus
Sage:	Kõhulahtisus, aftoosne stomatiit, keiloos, haavandid suus, ebamugavustunne maos, valu suus
Aeg-ajalt:	Düspepsia, gingiviit
Maks- ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, naha kuivus
Sage:	Kihelus, lööve, erütematoosne lööve, ekseem, akne, erüteem
Aeg-ajalt:	Valgusülitundlikkusreaktsioon, makulopapulöosne lööve, nahaketendus, pigmentatsioonihäire, atoopiline dermatiit, naha värvuse muutus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, aralgia
Sage:	Lihaskoe valu, valu jäsemes, seljavalu
Aeg-ajalt:	Lihaskontraktuur, lihastõmbus

Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Naistel: düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha erüteem, väsimus, pürekia, külmavärinad, gripitaoline haigus, astenia, valu, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Süstekoha reaktsioon, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha kuivus, süstekoha valu, külmatunne
Aeg-ajalt:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, näo valu
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage:	Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, türeoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus ja mürgistus	
Aeg-ajalt:	Põrutus

§ Alfa-interferooni sisaldavate ravimite klassiefekt – täheldatud interferoonravi korral nii täiskasvanutel kui ka lastel; ViraferonPeg'i korral täheldatud ainult täiskasvanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus lastel ja noorukitel

ViraferonPeg'i/ribaviiriini kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide, neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel ViraferonPeg'i ja ribaviiriini kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastati väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasutrisi suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on kuni 10,5 korda soovitatud annuseid ületavatest annustest. Maksimaalne teatatud ööpäevane annus on 1200 mikrogrammi üheks ööpäevaks. Üldiselt vastavad ViraferonPeg'iga seotud üleannustamise juhtudel nähtud kõrvaltoimed ViraferonPeg'i teadaolevale ohutusprofiilile; siiski võib kõrvaltoimete raskusaste olla suurenenud. Standardmeetodid ravimi eliminatsiooni suurendamiseks, nt dialüüs, ei ole osutunud efektiivseks. ViraferonPeg'ile ei ole saadaval ühtegi spetsiifilist antidooti; seetõttu on üleannustamise juhtude korral soovitatav sümptomaatiline ravi ja patsiendi hoolikas jälgimine. Ravimi väljakirjutajatel on soovitatav pidada nõu mürgistuskontrolli keskusega (PCC), kui see on olemas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB10.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on kovalentselt konjugeeritud monometoksüpolüetüleenglükooliga, keskmise asendatusega 1 mool polümeeri/1 mool valku. Keskmise molekulmass on ligikaudu 31 300 daltonit, millest umbes 19 300 moodustab valguline koostisosa.

Toimemehhanism

In vitro ja *in vivo* uuringud näitavad, et ViraferonPeg'i bioloogiline aktiivsus tuleneb preparaadi alfa-2b-interferooni osast.

Interferoonid toimivad rakuaktiivsusele, seondudes raku pinnal asetsevate spetsiifiliste membraanireseptoritega. Teiste interferoonidega läbi viidud uuringud on näidanud liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid, nt reesusahvid, vastuvõtlikud farmakodünaamilisele stimulatsioonile inimese I tüüpi interferoonidega.

Pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon kompleksse intratsellulaarsete protsesside jada, mille hulka kuulub teatud ensüümide indutseerimine. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt vastutav erinevate interferooni rakuliste vastuste eest, sh viiruse replikatsiooni inhibitsiooni viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni pidurdumine ja selliseid immunomoduleerivaid protsesse nagu makrofaagide fagotsütoosivõime suurenemine ja lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse võimendumine sihtrakkude suhtes. Interferooni ravitoime võivad määrata kõn

Rekombinantne alfa-2b-interferoon inhibeerib viiruse replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi täpset rekombinantse alfa-2b-interferooni viirusevastast toimemehhanismi ei tunta, on see ilmselt seotud peremeesraku ainevahetuse muutmisega. See toime inhibeerib viiruse replikatsiooni ja isegi kui replikatsioon toimub, pole progeensed virioonid võimelised rakust lahkuma.

Farmakodünaamilised toimed

ViraferonPeg'i farmakodünaamikat hinnati uuringus suurenevate ühekordsete annustega tervetel vabatahtlikel. Määrati suuõõne temperatuuri muutused, efektorproteiinide, nagu seerumi neopteriini ja 2'5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2'5'-OAS) kontsentratsioon ning leukotsüütide ja neutrofiilide arv. ViraferonPeg'iga ravitud patsientidel esines kerge ammusel põhinev kehatemperatuuri tõus. Pärast ühekordset ViraferonPeg'i annust, mis oli vahemikus 0,25 ja 2,0 mikrogrammi/kg/nädalas, suurenes seerumi neopteriini kontsentratsioon annusest sõltuvalt. 4. nädala lõpus vähenes neutrofiilide ja leukotsüütide arv korrelatsioonis ViraferonPeg'i annusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – täiskasvanud

Kolmikravi ViraferonPeg'i, ribaviriini ja botsepreviiriga:
Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Monoravi ViraferonPeg'iga ja kaksikravi ViraferonPeg'i ja ribaviriiniga

Eelnevalt ravimata patsiendid

On läbi viidud 2 olulist uuringut: üks (C/I97-010) ViraferonPeg'i monoteraapiaga ja teine (C/I98-580) ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsiooniga. Nende uuringute jaoks valiti kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle HCV-RNA oli PCR-analüüsil (polümeraasi ahelreaktsioon) positiivne (> 30 RÜ/ml), maksabiopsia sobis kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga ilma teiste kroonilise hepatiidi põhjustete ja ALP väärtused ei olnud normis.

ViraferonPeg'i monoteraapia uuringus raviti kokku 916 varem ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidi patsienti ViraferonPeg'iga (0,5; 1,0 või 1,5 µg/kg/nädalas) ühe aasta jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiod. Lisaks said 303 patsienti võrdluseks alfa-2b-interferoonravi (3 miljonit rahvusvahelist ühikut (TÜ) 3 korda nädalas). See uuring näitas, et ViraferonPeg oli efektiivsem kui alfa-2b-interferoon (**tabel 8**).

ViraferonPeg'i kombinatsiooniuuringus raviti 1530 varem ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonidest:

- ViraferonPeg (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg/päevas), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 µg/kg/nädalas) ühe kuu jooksul, seejärel 0,5 µg/kg/nädalas 11 kuu jooksul) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas), (n = 514).
- Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) (n = 505).

Selles uuringus oli ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg/nädalas) kombinatsioon ribaviriiniga märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioon (**tabel 8**), eriti genotüüp 1 patsientide puhul (**tabel 9**). 6 kuud pärast ravi lõppu hinnati ravivastus püsivaks.

Ravivastust mõjutavateks ennustavateks teguriteks on HCV genotüüp ja algne viiruskoopiate hulk. Antud uuringus näidati, et ravivastus sõltub ka ViraferonPeg'i või alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis manustatud ribaviriini annusest. Patsientidel, kes said ribaviriini annuses > 10,6 mg/kg (800 mg-ne annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), oli sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust märgatavalt parem ravivastus võrreldes patsientidega, kes said ribaviriini annuses ≤ 10,6 mg/kg (**tabel 9**). Annuses > 13,2 mg/kg ribaviriiniga ravitud patsiendid said veelgi kõrgema ravivastuse.

Tabel 8 Püsiv viroloogiline ravivastus (HCV-negatiivsete patsientide %)

Ravirežiim	ViraferonPeg monoterapiiana				ViraferonPeg + ribaviriin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Patsientide arv	304	297	315	303	511	514	504
Vastus ravi lõpus	49%	41%	33%	24%	65%	55%	54%
Püsiv ravivastus	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 µg/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 µg/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 µg/kg

I Alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabel 9 Püsiv ravivastus ViraferonPeg + ribaviriini kombinatsioonraviga (ribaviriini annuse, genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)

HCV genotüüp	Ribaviriini annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotüüp 1 ≤ 600 000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600 000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

ViraferonPeg'i monoterapiat uuringus mõjutas elukvaliteeti üldiselt vähem ViraferonPeg 0,5 µg/kg kui ViraferonPeg 1,0 µg/kg 1 kord nädalas või alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ kolm korda nädalas.

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviriiniga 800–1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, kusjuures ainult 3 patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg) (**tabel 10**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 10 Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg üks kord nädalas + ribaviriin 800–1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/99)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (11/75)

* Püsiva ravivastuse saavutanuks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu allpool määramispiiri ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravivastust mittenäidanuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamises kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 13% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (9/55) oli HCV-RNA 4. ja 24. ravinädalal allpool määramispiiri. Selle alagrupi patsientidel oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide grupis tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n = 49) ning see leidis oodatud kinnitust (n = 48).

Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24. ravinädalat).

Laiulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe ViraferonPeg'i/ribaviriini raviskeemi [ViraferonPeg 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonid 1000 kuni 1400 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks)] ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000 kuni 1200 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline hepatiit C. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on defineeritud kui HCV-RNA allpool määramispiiri 24 nädalat pärast ravi (vt tabel 11).

Tabel 11 Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)

Ravigrupp	Patsientide % (arv)		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribaviriin	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribaviriin	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA 12. ravinädalal allpool määramispiiri	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ravivastus ravi lõpul	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on 12. ravinädalal allpool määramispiiri	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR-analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml)

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (määratav HCV-RNA koos $< 2 \log_{10}$ vähenemisega esialgselt).

Kõigis kolmes ravigrupis olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased afroameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognostiline tingimus HCV-ravikatsiooniks) viis ravi ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg)/ribaviriini kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes ViraferonPeg'i annusega 1 µg/kg. ViraferonPeg 1,5 µg/kg pluss ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamid sirroosiga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus allpool määramispiiri, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – esialgsel ravimata patsiendid: Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 12**).

Tabel 12 Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribaviriin 800–1400 mg kombinatsioonravi korral

	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n = 950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n = 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotüüp 1 saab ravi 48 nädalaks

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalaks

*** Toodud tulemused on üksikute ajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal.

† Neid kriteeriume kasutatakse protokollis: kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2 \log_{10}$ langus esialgselt tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ võrra esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

ViraferonPeg'i monoterapiat saavatel patsientidel oli negatiivse püsiva ravivastuse saamise ennustatavuse määr 98%.

HIV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud tabelis 13. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) 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 mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ViraferonPeg'i (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt

kehakaalust) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 13 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast ViraferonPeg'i manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Alfa-2b- interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p- väärtus ^a	ViraferonPeg (100 või 150 ^c µg/nädalas) + ribaviriin (800–1200 mg) ^d	Alfa-2b- interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800–1200 mg) ^e	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)	17% (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 ViraferonPeg'i 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said ViraferonPeg'i 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.

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

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): 1827–1836.

Histoloogiline ravivastus: uuringus 1 võeti maks biopsiad enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metaviri skoor kui ka Ishak aste vähenesid patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (–0,3 Metavir ja –1,2 Ishak) ning stabiilne (–0,1 Metavir ja –0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüp 3- ja infitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärselt paranemist.

ViraferonPeg/ribaviriini korduv ravi patsientidel, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud

Mittevõrdlevs uuringus, kus osales 2293 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfa-interferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga. Eelneva ravi ebaõnnestumist defineeriti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12-nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks, jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena defineeriti olukord, kus HCV-RNA oli allpool määramispiiri pärast 12. ravinädalat. Püsiva viroloogilise ravivastusena (PVR) defineeritakse olukord, kus HCV-RNA on allpool määramispiiri 24. nädalaks pärast ravi lõppu (tabel 14).

Tabel 14 Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli allpool määramispiiri 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				
	alfainterferoon/ribaviriin		alfapeginterferoon/ribaviriin		Üld- populatsioon*
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	PVR % (n/N) 99% CI
Üldine	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Eelnev vastus					
Retsidiiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotüüp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,1 (134/468) 23,3; 34,0
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	51,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (25/58) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 12,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 43,1; 92,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosi skoor					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (162/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (152/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Viiruskoopiate arv enne ravi algust					
HVL (> 600 000 RÜ/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600 000 RÜ/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ravivastuse puudumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks. Seerumi HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsil

*Ravi sihtpopulatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (tuvastamise piir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12. ravinädalaks plasma HCV-RNA tase allpool määramispiiri. Selles alagrupis oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopiate arvu vähenemine > 2 log astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal määratavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Laiaulatuslikku pikaajalisse ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 567 patsienti, kes olid eelnevas uuringus saanud ViraferonPeg-ravi (koos ribaviriiniga või ilma). Uuringu eesmärgiks oli jälgida püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva negatiivse vireemia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimisperiood viidi läbi 327 patsiendil ning 366-st püsiva ravivastusega patsiendist ainult 3-l esines uuringu jooksul retsidiivi. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõikidel patsientidel on 99% (95% CI: 98–100%). Kroonilise HCV ravi järgselt ViraferonPeg'iga (koos ribaviriiniga või ilma) saavutatud püsiva viroloogilise ravivastusega kaasneva pikaajalise viirusevaba perioodi tulemusena pühaneb maks infektsioonist ning täheldatakse kliinilist „paranemist” kroonilisest HCV-st. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemist tsirroosiga patsientidel (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – lapsed

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3- ja 17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas koos ViraferonPeg'iga 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalised, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni puhul ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsiooni kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15 Püsiv viroloogiline ravivastus (aasta 0/1) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik isikud n = 107

	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastust saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga madala viiruskoormuse arvuga (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga kõrge viiruskoormuse arvuga (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – lapsed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise hepatiit C-ga pärast ravi ühes mitmekeskuselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kindlaks määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsivat ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ViraferonPeg on hästi kirjeldatud polüetüleenglükool-modifitseeritud („pegüleeritud”) alfa-2b-interferooni derivaat, mis koosneb peamiselt monopegüleeritud elementidest. ViraferonPeg'i

plasma poolväärtusaeg on võrreldes mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga pikem. ViraferonPeg'il on võime depegüleeruda vabaks alfa-2b-interferooniks. Pegüleeritud isomeeride bioloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt sarnane, ent nõrgem kui vabal alfa-2b-interferoonil.

Pärast subkutaanset manustamist saavutab ravim maksimaalse seerumikontsentratsiooni 15–44 tunniga ja püsib 48–72 annustamisjärgse tunni.

ViraferonPeg'i C_{max} ja AUC tasemete tõus on annusest sõltuv. Keskmiseks jaotusruumalaks on 0,99 l/kg.

Mitmekordse annuse järgselt tekib immunoreaktiivsete interferoonide kumulatsioon. Bioloogilise aktiivsuse tõus on vastavalt biomaterjalil uuritule siiski mõõdukas.

ViraferonPeg'i eliminatsiooni keskmine (SD) poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi (13,3 tundi), sedastatav kliirens on 22,0 ml/h/kg. Interferooni kliirensiga seotud mehhanismid inimesel ei ole veel täielikult selged. Neerude kaudu eritumine moodustab siiski väiksema osa (ligikaudu 30%) ViraferonPeg'i sedastatavast kliirensist.

Neerukahjustus

Renaalne kliirens moodustab ilmselt 30% kogu ViraferonPeg'i kliirensist. Üksikannusel (1,0 µg/kg) põhineval ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel läbi viidud uuringutes on C_{max} , AUC ja poolväärtusaja suurenemine sõltuvuses neerukahjustuse astmest.

ViraferonPeg'i mitmekordse annuse järgselt (manustatuna 1,0 mg interferooni/kg subkutaanselt kord nädalas nelja nädala vältel) vähenes ViraferonPeg'i kliirens 17% võrra mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–49 ml/minutis) ning 44% võrra raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Üksikannusel põhinevate andmete põhjal ei ole kliirens sarnane nii neil raske neerukahjustusega patsientidel, kellel hemodialüüs ei toetatud, kui ka neil, kellel seda tehti. ViraferonPeg'i annust monoteeraapia korral tuleb hoiduda või raske neerukahjustusega patsientide puhul vähendada (vt lõik 4.2 ja 4.4). Patsientide, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida kombineerides ViraferonPeg'i ribaviriiniga (kaksik- või kolmikravi) (vt lõik 4.3).

Kuna interferooni farmakokineetika on märkimisväärtset individuaalset variaablust, on soovitatav, et ViraferonPeg'i ravil olevaid raske neerukahjustusega patsiente jälgitaks ravi käigus hoolikalt (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Raske maksa funktsioonihäirega patsientidel ei ole ViraferonPeg'i farmakokineetikat uuritud.

Eakad (> 65-aastaselt)

Subkutaanselt manustatud ühekordse ViraferonPeg'i annuse 1,0 µg/kg farmakokineetikat vanus ei mõjutanud. Andmed näitavad, et ViraferonPeg'i annuse reguleerimine vastavalt vanuse tõusule ei ole vajalik.

Lapsed

ViraferonPeg'i ja ribaviriini (kapslid ja suukaudne lahus) mitmeannuselist farmakokineetilist profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud ViraferonPeg'i annuseid 60 µg/m²/nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% usaldusvahemik: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooni teguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said 1,5 µg/kg/nädalas.

Interferooni neutraliseerivad faktorid

Kliiniliste uuringute käigus ViraferonPeg'i saanud patsientide seerumiproove testiti ka interferooni neutraliseerivate faktorite suhtes. Interferooni neutraliseerivateks faktoriteks on antikehad, mis

neutraliseerivad interferooni viirusevastase toime. Neutraliseerivate faktorite esinemissagedus oli 1,1% nendel patsientidel, kes said ViraferonPeg'i annuses 0,5 µg/kg.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

ViraferonPeg

Ahvidel läbi viidud toksilisuse uuringutes ei ilmnunud kõrvaltoimeid, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Need uuringud piirdusid 4 nädalaga, sest enamikul ahvidest tekkisid interferooni raseduse antikehad.

Reproduktsooniuringuid ei ole ViraferonPeg'iga teostatud. Alfa-2b-interferoon kutsus primaatidel esile aborti. ViraferonPeg on tõenäoliselt sama toimega. Toimet fertiilsusele ei ole kindlaks määratud. Ei ole teada, kas selle preparaadi koostisained erituvad lakteerivate katseloomade piima või inimese rinnapiima (vt lõik 4.6, vastavad andmed inimese kohta kasutamisel raseduse ja imetamise ajal). Genotoksilist potentsiaali ei ole ViraferonPeg'i puhul täheldatud.

Närilistel ja ahvidel läbi viidud prekliinilistes akuutse ja subkroonilise toksilisuse uuringutes on selgunud ViraferonPeg'ist *in vivo* ainevahetuse käigus vabanenud monotoksüpolüetüleenglükooli (mPEG) suhteline mittetoksilisus. Sama tulemust on näidanud ka standardsed embrüofetaalse arengu uuringud ja mutageensuse konstruktid *in vitro*.

ViraferonPeg pluss ribaviriin

Kombinatsioonis ribaviriiniga ei ilmnunud ViraferonPeg'il ühtegi toimet, mida ei oleks eelnevalt monoterapias täheldatud. Tähtsaim raviga seotud muutus oli pöörduv, nõrk kuni keskmine aneemia, mille raskusaste oli suurem kui see, mida põhjustas kumbki aktiivne aine üksi.

Noorloomadel ei ole teostatud uuringuid kindlaks ViraferonPeg-ravi toimeid kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised toksilisuse tulemused noorloomadel on näidanud vähest annusest sõltuvat üldise kasvu langust vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt Rebetol'i ravimvormide kokkuvõtte lõik 5.3, kui ViraferonPeg'i on vaja manustada kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Ravimvormide loetelu

Pulber

kahekseline naatriumfosfaat (veevaba)

üheline naatriumfosfaat

alkohol

polüsorbaat 80

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimit võib lahustada ainult kaasasoleva lahustiga (vt lõik 6.6). Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne lahustamist

3 aastat.

Pärast lahustamist

Ravimi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks toodet kasutada otsekohe. Kui valmis lahust ei kasutata kohe, on lahuse säilitamise aeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ja ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber on 2 ml (I tüüpi flintklaasist) viaalis, millel on butüülkummist punnitorkest, mis on kaetud alumiiniumtihendi ja polüpropüleenist kaitsekattega. Lahusti on 2 ml ampullis (I tüüpi flintklaasist).

ViraferonPeg on saadaval järgmistes komplektides:

- 1 viaal süstelahuse pulbriga ja 1 ampull süsteravimi lahustiga;
- 1 viaal süstelahuse pulbriga, 1 ampull süsteravimi lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga ja 4 ampulli süsteravimi lahustiga;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga, 4 ampulli süsteravimi lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni;
- 6 viaali süstelahuse pulbriga ja 6 ampulli süsteravimi lahustiga;
- 12 viaali süstelahuse pulbriga, 12 ampulli süsteravimi lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 50 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 80 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 100 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 120 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Viaalis sisalduv pulber lahustatakse 0,7 ml süstevees, mis on ette nähtud kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga viaal pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 150 mikrogrammi/0,5 ml.

Steriliseeritud süstalt ja süstlanõela kasutades süstitakse ViraferonPeg'i viaali 0,7 ml süstevees. Pulbri täielikuks lahustamiseks loksutatakse seda kergelt. Seejärel saate tõmmata soovitud annuse steriilselt steriliseeritud süstlasse ja süstida. Täpsed juhised on toodud pakendi infolehe lisas.

Nagu kõikide parenteraalseks kasutamiseks mõeldud meditsiinivahendite korral, on ka siin vajalik valmis lahuse manustamiseelne visuaalne kontrollimine. Valmislahus peaks olema selge ja värvitu. Värvimuutuse ja sademe olemasolu korral mitte kasutada. Igasugune allesjäänud materjal tuleb kasutuselt kõrvaldada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/132/001
EU/1/00/132/002
EU/1/00/132/003
EU/1/00/132/004
EU/1/00/132/005
EU/1/00/132/006

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/132/006
EU/1/00/132/007
EU/1/00/132/008
EU/1/00/132/009
EU/1/00/132/010
EU/1/00/132/027

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/132/011
EU/1/00/132/012
EU/1/00/132/013
EU/1/00/132/014
EU/1/00/132/015

EU/1/00/132/028

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/132/016

EU/1/00/132/017

EU/1/00/132/018

EU/1/00/132/019

EU/1/00/132/020

EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

EU/1/00/132/021

EU/1/00/132/022

EU/1/00/132/023

EU/1/00/132/024

EU/1/00/132/025

EU/1/00/132/030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 25/05/2000

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 25/05/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravinõiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 50 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 80 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 100 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 120 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Igas pen-süstlis on alfa-2b-peginterferooni 150 mikrogrammi/0,5 ml pärast nõuetekohast lahustamist.

Toimeaine on rekombinantse alfa-2b-interferooni* ja monometoksupolüetüleenglükooli kovalentne konjugaat. Selle toote potentsust ei tohiks võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkudega (vt lõik 6.1).

* toodetud rDNA tehnoloogia abil *E. coli* rakkudes, milles on inimese leukotsüüdist pärineva alfa-2b-interferooni geeni kandev geneetiliselt töödeldud plasmidi hübriid.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga pen-süstel sisaldab 0,5 ml kohta 40 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis.

Valge pulber.

Selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Täiskasvanud (kolmikravi)

ViraferonPeg kombinatsioonis ribaviriini ja botsepreviiriga (kolmikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkuse raviks kompenseeritud maksahaigusega (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kelle eelnev ravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Palun tutvuge ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega, kui ViraferonPeg'i hakatakse kasutama kombinatsioonis nende ravimitega.

Täiskasvanud (kaksik- ja monoravi)

ViraferonPeg on näidustatud kroonilise hepatiit C raviks (18-aastastel ja vanematel) täiskasvanutel, kellel on hepatiit C viiruse RNA (HCV-RNA) positiivne, sealhulgas kompenseeritud tsirroosiga patsiendid, kes on koinfitseerunud kliiniliselt stabiilse HIV-ga (vt lõik 4.4).

ViraferonPeg kombinatsioonis ribaviriiniga (kaksikravi) on näidustatud kroonilise hepatiit C nakkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud, sealhulgas patsientidel, kellel esineb kliiniliselt stabiilne HIV koinfektsioon ja täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aintinterferooni (pegüleeritud või mittepegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi või aintinterferooni monoravi on ebaõnnestunud (vt lõik 5.1).

Monoteraapia interferooni, sh ViraferonPeg'iga, on näidustatud patsientidele, kellel on ribaviriini talumatuse või vastunäidustuse puhul.

Palun tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega, kui ViraferonPeg'i hakatakse kasutama kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed (kaksikravi)

ViraferonPeg on näidustatud kombinatsioonravi koos ribaviriiniga kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi (vt lõik 4.4).

Kasutades ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, tutvuge ribaviriini kapslite või suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on kogemusi C-hepatiidi patsientide ravimisel.

Annustamine

ViraferonPeg'i manustatakse nahaaluse süstina üks kord nädalas. Täiskasvanutele manustatav annus sõltub sellest, kas seda kasutatakse kombinatsioon- (kaksik- või kolmikravina) või monoteraapiana.

ViraferonPeg'i kombinatsioonravi (kaksik- või kolmikravi)

Kaksikravi (ViraferonPeg ribaviriiniga): on näidustatud kõigil täiskasvanud patsientidel ning 3-aastastel ja vanematel lastel.

Kolmikravi (ViraferonPeg ribaviriini ja botsepreviiriga): on näidustatud kroonilise hepatiit C genotüüp 1 nakkusega täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud – manustatav annus

ViraferonPeg 1,5 µg/kg/nädalas kombinatsioonis ribaviriini kapslitega.

ViraferonPeg'i 1,5 µg/kg ja kombinatsioonis kasutatava ribaviriini annused võib manustada patsiendi kehakaalule vastavate ViraferonPeg'i tugevuste kaupa kooskõlas **tabeliga 1**. Ribaviriini kapsleid manustatakse suukaudselt iga päev kaheks annuseks jagatuna koos toiduga (hommikul ja õhtul).

Tabel 1 Annustamine kombinatsioonravi korral*

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg		Ribaviriini kapslid	
	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	Ribaviriini ööpäevane annus (mg)	Kapslite arv (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 3 õhtul

c: 3 hommikul, 3 õhtul

d: 3 hommikul, 4 õhtul

* Kolmikravis manustatava botsepreviiri täpse annuse osas tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Täiskasvanud – ravi kestus – eelnevalt ravimata patsiendid

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse eelnevalt ravimata: genotüüp 1 viirusega infitseeritud patsientidel, kellel ei ole saavutatud HCV-RNA allpool määramispiiri või kellel ei avaldu adekvaatset viroloogilist ravivastust 4. või 12. ravinädalal, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada ja neil tuleks kaaluda ravi katkestamist (vt ka lõik 5.1).

- Genotüüp 1:
 - Patsientidel, kellel on HCV-RNA allpool määramispiiri 12. ravinädalal, jätkatakse ravi täiendavalt 9 kuu vältel (st kokku 48 nädalat).
 - Patsientidel, kellel on 12. ravinädalal määratav, kuid algtasemega võrreldes ≥ 2 log võrra vähenenud HCV-RNA tase, peab seda uuesti määrama 24. ravinädalal ja juhul kui HCV-RNA on allpool määramispiiri, tuleb jätkata täieliku ravikuuriga (st kokku 48 nädalat). Kui HCV-RNA on 24. ravinädalal siiski veel määratav, peab kaaluma ravi lõpetamist.
 - Genotüüp 1 viirusega infitseeritud ja madala viiruskoopiate arvuga ($< 600\,000$ RÜ/ml) patsientide alagrupi, kelle HCV-RNA muutub negatiivseks 4. ravinädalal ja püsib HCV-RNA negatiivne 24. nädalal, ravi võib peatada pärast 24. ravinädalat või jätkata täiendavalt 24 nädalat (st ravi kestab kokku 48 nädalat). 24 nädalat kestev ravi võib olla seotud suurema retsidiivide esinemise riskiga kui 48 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1).
- Genotüübid 2 või 3:
 - soovitav on ravida kõiki patsiente kaksikraviga 24 nädalat, välja arvatud HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid, kes peaksid saama ravi 48 nädalat.
- Genotüüp 4:
 - genotüüp 4 viirusega nakatunud patsiente on üldiselt raske ravida ja vähesed uuringuandmed ($n = 66$) viitavad, et sobivaim ravi kestus kaksikravi puhul on sarnane genotüübile 1.

Täiskasvanud – ravi kestus – HCV/HIV koinfektsioon

Kaksikravi: soovitatav kaksikravi kuuri pikkus HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on 48 nädalat, sõltumata genotüübist.

Ravivastuse saavutamise ja mittesaavutamise ennustatavus HCV/HIV koinfektsiooni korral – varane viroloogiline ravivastus 12. nädalaks, mis on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA muutumine negatiivseks (allpool määramispiiri), ennustab püsiva ravivastuse saamise tõenäosust. HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, oli püsiva ravivastuse negatiivne ennustatavuse määr 99% (67/68; Uuring 1) (vt lõik 5.1). HIV/HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said kaksikravi, täheldati positiivset ennustatavuse määra 50% (52/104; Uuring 1).

Täiskasvanud – ravi kestus – korduv ravi

Kolmikravi: tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksikravi: püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – kõik patsiendid, sõltumata genotüübist, kelle seerumi HCV-RNA on allpool määramispiiri 12. nädalal, peavad saama kaksikravi 48 nädalat. Korduvat ravi saavatel patsientidel, kes ei ole saanud viroloogilist ravivastust (st HCV-RNA allpool määramispiiri) 12. ravinädalaks, tõenäoliselt ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust saavutada pärast 48 nädalat (vt ka lõik 5.1).

Korduva ravi efektiivsust kestusega enam kui 48 nädalat pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonis eelnevalt ravile mitteallunud genotüübiga 1 patsientidel ei ole uuritud.

Lapsed (ainult kaksikravi) – manustatav annus

ViraferonPegi annus 3-aastastele ja vanematele lastele ning noorukieas patsientidele määratakse keha pindala järgi ning ribaviriini annus kehakaalu järgi. ViraferonPeg'i soovitatav annus on 60 µg/m²/nädalas subkutaanselt kombinatsioonis ribaviriini annusega 15 mg/kg/ööpäevas suu kaudu, manustatuna koos toiduga jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul).

Lapsed (ainult kaksikravi) – ravi kestus

- Genotüüp 1:
Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. Kliiniliste andmete ekstrapolatsiooni järgi kombinatsioonravist lastel, kes said kombinatsioonravi standardinterferooniga (alfa-2b-interferooni/ribaviriini negatiivne annustatulemus 96%), ei õnnestu patsientidel, kel ei ole saavutatud viroloogilist ravivastust 12. nädalaga, püsivat viroloogilist ravivastust tõenäoliselt saavutada. Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2 või 3:
Kaksikravi soovitatav kestus on 24 nädalat.
- Genotüüp 4:
ViraferonPeg'i/ribaviriini kliinilises uuringus said ravi ainult 5 last ja noorukit, kellel oli genotüüp 4. Kaksikravi soovitatav kestus on 1 aasta. On soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i/ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log₁₀ võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

ViraferonPeg monoteeraapia – täiskasvanud

Manustatav annus

Monoteeraapiana manustatakse ViraferonPeg'i annuses 0,5 või 1,0 µg/kg/nädalas. Olemasolev väikseima tugevusega ViraferonPeg on 50 µg/0,5 ml, seetõttu tuleb välja kirjutatud 0,5 µg/kg/nädalas annust kohandada vastavalt **tabelile 2**. Annusele 1,0 µg/kg/nädalas tuleb kohaldada samasugust muutmist või kasutada alternatiivseid tugevusi vastavalt **tabelile 2**. ViraferonPeg'i monoteeraapiat HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel ei uuritud.

Tabel 2 Annustamine monoteeraapia korral

Kehakaal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5ml)	Manustada 1 kord nädalas (ml)

30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,4
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Ravi kestus

Patsientidel, kes said viroloogilise ravivastuse 12. ravinädalaks, jätkatakse ravi täiendava 3 kuuga (st ravi kestab kokku 6 kuud). Otsus ravi pikendamise kohta ühe aastani peaks põhinema teisel progностilistel faktoritel (nt genotüüp, vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Annuse korrigeerimine kõigi patsientide puhul (mono- ja kombinatsioonravi)

Kui ViraferonPeg'i monoterapia või kombinatsioonravi ajal ilmneb tõsiseid kõrvaltoimeid või kõrvaltoimeid laboratoorsetes näitajates, tuleb ViraferonPeg'i ja/või ribaviiri annust korrigeerida kõrvaltoimete taandumiseni. Botsepreviiri annuse vähendamist ei soovitata. Botsepreviiri ei tohi manustada ilma ViraferonPeg'i ja ribaviiriita.

Kuna ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab ViraferonPeg'i ja ribaviiri annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannustele. Juhendid annuse muutmiseks on välja töötatud kliinilistes uuringutes.

Annuse vähendamise juhend kombinatsioonravi korral

Tabel 2a Annuse korrigeerimise juhend kombinatsioonravi korral vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ainult ribaviiri ööpäevast annust (vt märkus 1), kui	Vähendada ainult ViraferonPeg'i annust (vt märkus 2), kui	Lõpetada kombinatsioonravi, kui
Hemoglobiin	$\geq 8,5$ ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin püsiva südamehaigusega patsiendi puhul	≥ 2 g/dl alanemine hemoglobiini näidus ükskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi käigus (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl pärast neljanädalast annuse vähendamist
Lapsed ja noorukid: ei ole kohaldatav			
Leukotsüüdid	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiidid	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plasmotsüüdid	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)	$< 25 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) $< 50 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)
Bilirubiin – otsene	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^*$
Bilirubiin – kaudne	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul)
Seerumi kreatiniin	-	-	$> 2,0$ mg/dl

Kreatiniini kliirens	-	-	Lõpetada ravi Rebetol'iga, kui CrCL < 50 ml/min
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	2 x normaaltase ja > 10 x ULN* 2 x normaaltase ja > 10 x ULN*

* ULN – normaalse taseme ülemine piir.

Märkus 1: ribaviriini annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse ribaviriini teist annust täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle ribaviriini ööpäevane annus on vähendatud 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit öhtul. Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ribaviriini annust 1. korral 12 mg-ni/kg/ööpäevas, 2. korral vähendada ribaviriini annust 8 mg-ni/kg/ööpäevas.

Märkus 2: ViraferonPeg'i annust täiskasvanud patsientidele vähendatakse esimesel korral 1 µg-ni/kg/nädalas. Vajadusel vähendatakse ViraferonPeg'i teist annust 0,5 µg-ni/kg/nädalas. ViraferonPeg'i monoterapiat saavate patsientide jaoks: annuse vähendamise kohta vt lõiku annuse vähendamise juhendiga monoterapiat korral. Lapse- ja noorukieas patsientidel vähendada ViraferonPeg'i annust 1. korral 40 µg-ni/m²/nädalas, 2. korral vähendada ViraferonPeg'i annust 20 µg-ni/m²/nädalas.

Täiskasvanutel võib ViraferonPeg'i annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 2b. ViraferonPeg'i annuse vähendamine lastel ja noorukitel saavutatakse, kohandades soovitatud annust kaheastmelises protsessis esialgselt algannuselt 60 µg/m²/nädalas kuni annuseni 40 µg/m²/nädalas ja siis vajadusel annuseni 20 µg/m²/nädalas.

Tabel 2b Kaheastmeline ViraferonPeg'i annuse vähendamine kombinatsioonravi korral täiskasvanutel

Esimene annuse vähendamine ViraferonPeg 1 µg/kg-le				Teine annuse vähendamine ViraferonPeg 0,5 µg/kg-le			
Kehakaal (kg)	Viraferon-Peg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatav Viraferon-Peg'i maht (ml)	Kehakaal (kg)	Viraferon-Peg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatav ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatav ViraferonPeg'i maht (ml)
< 40	50	25	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Annuse vähendamise juhend ViraferonPeg'i monoterapiat korral täiskasvanutel

ViraferonPeg'i monoterapiat saavate patsientide annuse korrigeerimise juhendid täiskasvanutel on näidatud tabelis 3a.

Tabel 3a Annuse korrigeerimise juhend ViraferonPeg'i monoterapiat korral täiskasvanutel vastavalt laboratoorsetele parameetritele

Laboratoorsed näitajad	Vähendada ViraferonPeg'i <u>annust</u> poole võrra, kui:	Lõpetada ViraferonPeg'i ravi, kui:
Neutrofiidid	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$

Trombotsüüdid	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
---------------	---	----------------------

ViraferonPeg'i monoterapiat annuses 0,5 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada, vähendades välja kirjutatud annust poole võrra, nagu näidatud tabelis 3b.

Tabel 3b ViraferonPeg'i vähendatud annus (0,25 µg/kg) 0,5 µg/kg monoterapiaga korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatava ViraferonPeg'i maht (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,16
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

ViraferonPeg'i monoterapiat annuses 1,0 µg/kg saavatel täiskasvanud patsientidel võib annust alandada välja kirjutatud annust poole võrra vähendades või kasutades madalamat annust, nagu näidatud tabelis 3c.

Tabel 3c ViraferonPeg'i vähendatud annus (0,5 µg/kg) 1,0 µg/kg monoterapiaga korral täiskasvanutel

Kehakaal (kg)	ViraferonPeg'i tugevus (µg/0,5 ml)	Manustatava ViraferonPeg'i kogus (µg)	Manustatava ViraferonPeg'i maht (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
> 107–120**	80	64	0,4

Minimaalne süstlist väljastatav kogus on 0,2 ml.

* Peab kasutama viaali.

** Patsientidele > 120 kg tuleb ViraferonPeg'i annus arvutada vastavalt individuaalse patsiendi kehakaalule. Vajalik võib olla erinevate ViraferonPeg'i annuse tugevuste ja mahtude kombineerimine.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Monoterapiat

ViraferonPeg'i tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel. Patsientidel, kellel esineb mõõdukas neeru funktsioonihäire (kreatiniini kliirens 30–50 ml/minutis), tuleb ViraferonPeg'i algannust vähendada 25%. Raske neeru funktsioonihäirega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) tuleb ViraferonPeg'i algannust vähendada 50%. Puuduvad andmed ViraferonPeg'i kasutamise kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/minutis (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsiente, sealhulgas hemodialüüsil olevaid, tuleb hoolikalt jälgida. Juhul kui neerufunktsioon langeb ravi ajal, tuleb ViraferonPeg'i ravi katkestada.

Kombinatsioonravi

Patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida, kombineerides ViraferonPeg'i ribaviriiniga (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte). Manustamisel kombinatsioonravis tuleb neerukahjustusega patsiente hoolikamalt jälgida aneemia tekkimise suhtes.

Maksakahjustus

ViraferonPeg'iga ravimise ohutust ja efektiivsust ei ole veel uuritud raske maksa düsfunktsiooniga patsientidel, seetõttu ei tohi ViraferonPeg'i nende patsientide puhul kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Ilmsed vanusest sõltuvad ViraferonPeg'i farmakokineetika muutused puuduvad. Andmete põhjal, mis pärinevad ViraferonPeg'i ühekordse annuse manustamisest eakatele inimestele, ei ole vaja ViraferonPeg'i annust vanuse tõttu muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

ViraferonPeg'i võib kasutada kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel.

Manustamisviis

ViraferonPeg'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena. Ravimpreparaadi kasutamise juhised vt lõik 6.6. Patsiendid võivad endale ViraferonPeg'i ise süstida, kui nende arst otsustab, et see on sobiv ja vastavalt vajadusele tehakse meditsiinilist järelevalvet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes interferooni või lõigu 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Eelnevalt esinenud raske südamehaigus, kaasa arvatud ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.4).
- Rasked ja nõrgendavad meditsiinilised seisundid.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinenud autoimmuunne haigus.
- Raske maksafunktsiooni häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Ravile allumatu kilpnäärme haigus.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) funktsioonihäire.
- HCV/HIV-ga patsiendid, kellel esineb tsirroos ja Child-Pugh' skoor on ≥ 6 .
- ViraferonPeg'i kombineerimine telbivudiiniga.

Lapsed

- Raske psühhiaatiline haigus, eeskätt raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse (ka anamneesis).

Kombinatsioonravi

Kui ViraferonPeg'i tuleb manustada kombinatsioonravina patsientidele, kellel on krooniline hepatiit C, tuleb ka ribaviriini ja botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.4 Trihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem (KNS)

Mõnede patsientide puhul on ViraferonPeg'iga ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Alfainterferoonide kasutamisel on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, 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 enesetapu- või tapmismõtteid, on soovitatav ravi ViraferonPeg'iga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

Patsiendid, kellel esineb või anamnestiliselt on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid

Kui ravi alfa-2b-peginterferooniga on osutunud vajalikuks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- ViraferonPeg'i kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik 4.3). Lastel ja noorukite hulgas, keda raviti alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga, teatati ravi jooksul ja 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast ravi enesetapumõtetest või -katsetest palju sagedamini, võrreldes täiskasvanud patsientidega (2,4% vs. 1%). Nagu täiskasvanud patsientidel, esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus).

Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid

HCV infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanno jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldasel määral tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Ravikuuri jooksul 3- kuni 17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalu kaotus ja kasvu pärssumine. Olemasolevad pikaajalised andmed laste kohta, keda raviti pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniraviga, viitavad olulisele kasvupeetusele. Kolmekümne kahel protsendil (30/94) uuritavatest oli 15-protsentiiline langus vanuserühma pikkuse protsentiilis 5 aastat pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

Kasu/riski hindamine lastel iga juhtumi puhul eraldi

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkinisvähk, fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasnev HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteedia kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Kuigi andmeid on piiratud ei leitud 5 aastat kestnud vaatlevas jätku-uuringus tõendeid pikaajaliste mõjude kohta sugulisele küpsemisele.

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sh entsefalopaatiat, on kirjeldatud mõnedel enamasti vanematel patsientidel, kes on saanud onkoloogilistel näidustustel 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 alfainterferooni annuste tarvitamisel esinenud krampe.

Valitud kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitumist maksa biopsia, kuid teatud juhtudel (sh patsiendid genotüübiga 2 ja 3) võib ravi olla näidustatud ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vastavalt kehtivatele ravijuhenditele tuleks otsustada, kas maksa biopsia on enne ravi alustamist vajalik.

Äge ülitundlikkus

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on täheldatud harva. Sellise reaktsiooni ilmnemisel ViraferonPeg'i ravi ajal tuleb ravi katkestada ja rakendada koheselt vastav meditsiiniline ravi. Mõõduv lööve ei vaja ravi katkestamist.

Südame-veresoonkond

Sarnaselt alfa-2b-interferoonile on vaja hoolikalt jälgida neid ViraferonPeg'i ravi saavaid täiskasvanud patsiente, kellel on anamneesis südame paispuudulikkus, müokardiinfarkt ja/või varasemad või kestvad rütmihäired. Olemasolevate südamekahjustuste korral on soovitatav, et patsiendile teostataks enne ravikuuri ja selle ajal elektrokardiograafiline uuring. Südame rütmihäired (eriti supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt konventsionaalsele ravile, aga võivad vajada ka ViraferonPeg'i ravi lõpetamist. Puuduvad andmed kasutamise kohta lastel või noorukitel, kellel on anamneesis südamehaigus.

Maksapuudulikkus

ViraferonPeg suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski. Sarnaselt kõikide interferoonidega tuleb ViraferonPeg'iga ravi katkestada nendel patsientidel, kellel tekib koagulatsioonimarkerite prolongeerumine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksa funktsiooni.

Pürektsia

Kuna pürektsiat saab seostada interferoonravi puhul sageli ette tuleva tsütotoksilise sündroomiga, tuleb välistada muud püsiva pürektsia põhjused.

Hüdreerimine

ViraferonPeg-ravi ajal on oluline hoida adekvaatset vedelikuvõimsust, kuna mõnedel alfainterferoonidega ravitud patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

Muutused kopsudes

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja mõnikord fataalset pneumooniat on alfainterferoonravi saavatel patsientidel täheldatud harva. Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürektsia, kõha, hingeldus või muud hingamiseldukonnaga seotud sümptomid, tuleb teha röntgenülevõtte rindkerest. Kui röntgenoloogiliselt ilmnevad kopsuinfiltraadid või kui on märke kopsu funktsioonihäirest, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajadusel alfainterferoonravi katkestada. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja ravi kortikosteroididega viib kopsudes ilmnevate kõrvaltoimete kadumiseni.

Autoimmuunsed häired

Alfainterferooniga ravimise ajal on täheldatud autoantikehade teket ja autoimmuunseid häireid. Suurenenud riskiks on patsientidel, kellel on eelsoodumus autoimmuunsete häirete tekkeks. Autoimmuunsetele häiretele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda interferoonravi jätkamise kasu ja võimalikku kaasuvat ohtu (vt ka lõik 4.4 Muutused kilpnäärmes ja lõik 4.8).

Harvade C-hepatiidi patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

Muutused silmas

Harvadel juhtudel on pärast alfainterferoonravi täheldatud oftalmoloogilisi häireid, sh reetina hemorraagiat, reetina eksudaate, serooset võrkkesta irdumist ja silma võrkkesta arteri või veeni oklusiooni (vt lõik 4.8). Kõigil patsientidel tuleb ravi alustades läbi viia silmade kontroll. Patsientidel, kes kaebavad silma sümptomeid, sh nägemisteravuse langust või muutusi nägemisväljas, tuleb läbida silmade täielik kontroll. ViraferonPeg-ravi ajal on soovitatav perioodiliselt läbi viia silmade kontroll, eriti patsientidel, kes põevad haigusi, mis võivad retinopaatiat esile kutsuda, nagu diabeet või

hüpertensioon. Patsientidel, kellel tekib uus või halveneb olemasolev oftalmoloogiline kahjustus, tuleks kaaluda ViraferonPeg-ravi katkestamist.

Muutused kilpnäärmes

Kilpnäärme funktsioonihäireid, kas hüpo- või hüpertüreoidismi, on alfainterferooni saavate kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud haigetel tekkinud harva. Ligikaudu 21%-l ViraferonPeg'i/ribaviiriini kombinatsiooniga ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus. Ligikaudu 2%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne ViraferonPeg'i ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. TSH taset tuleb kontrollida, kui ravikuuri ajal tekivad patsiendil kilpnäärme talitlushäirele viitavad sümptomid. Kilpnäärme funktsioonihäire olemasolu korral võib ViraferonPeg'iga ravimist jätkata juhul, kui TSH tase on ravimitega kontrollitav. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

Metaboolsed häired

Täheldatud on hüprtriiglütserideemia teket või ägenemist, mis võib vahel olla tõsine. See õhtu on soovitatav jälgida lipiidide taset.

HCV/HIV koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos

HIV-positiivsetel C-hepatiidi patsientidel, kes saavad HAART-ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), on kõrge oht laktatsidoosi tekkeks. ViraferonPeg'i ja ribaviiriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviiriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Maksa dekompensatsioon laialdase tsirroosiga HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Koinfitseerunud patsiendid, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviiriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrge ohtu ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastast ravi koheselt katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferoon-/ribaviiriinravi ning kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamus neist kõrvalekaltest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad ViraferonPeg'i ja ribaviiriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks ning seetõttu ei ole sellise kombinatsiooni kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide kohta, kelle CD4-rakkude arv on vähem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatlikult.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ViraferonPeg'i ja ribaviiriiniga.

HCV/HBV koinfektsioon

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused

Patsientidel, kes on saanud ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib ViraferonPeg'i ja ribaviriini pikaajalise 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 lõpetada hoolikalt suu pärast oksendamist.

Organtransplantaadi retsiptendid

ViraferonPeg'i ohutust ja efektiivsust C-hepatiidi raviks kas üksinda või kombinatsioonis ribaviriiniga ei ole maksa või teiste organite transplantatsiooni läbinud patsientidel uuritud. Lisaks andmed viitavad võimalusele, et alfainterferoonravi võib olla seotud neerude suurenemise ja äratõukereaktsiooniga. Teatatud on ka maksa äratõukereaktsioonidest.

Muu

Kuna psoriaasi- ja sarkoidoosihaigetel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on ViraferonPeg'i kasutamine psoriaasi ja sarkoidoosi korral soovitatav ainult siis, kui oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist peab kõikidel patsientidel teostama standardised hematoloogilised uuringud, vere biokeemilise uuringu ja kilpnäärme funktsiooni uuringu. Juhtnööridena aktsepteeritavad baasväärtused enne ViraferonPeg'iga ravi alustamist on järgmised:

- Trombotsüüdid $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilid $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH tase peab olema normi piires

Laboratoorsed uuringud tuleb teostada 2. ja 4. ravinädalal ning seejärel perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. HCV-RNA tuleb määrata ravi jooksul perioodiliselt (vt lõik 4.2).

Pikaajaline säilitusravi monoteraapiana

Kliinilises uuringus on näidatud, et alfa-2b-peginterferooni kasutamine madalas annuses ($0,5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ madalas) ei ole efektiivne pikaajalises säilitusravis monoteraapiana (keskmine kasutamise kestus 2,5 aastat) haiguse progresseerumise vältimiseks ravivastust mittenäidanud kompenseeritud maksa tsirroosiga patsientidel. Mitteravimisega võrreldes ei täheldatud statistiliselt suurt erinevust elimise kliinilise sündmuse (maksafunktsiooni dekompanseerumine, hepatotsellulaarne kartsinoom, surm ja/või maksa transplantatsioon) ilmnemise aja osas. Seetõttu ei tohi ViraferonPeg'i kasutada pikaajalises säilitusravis monoteraapiana.

Oluline teave mõningate ViraferonPeg'i koostisainete suhtes

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasii puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Telbivudiin

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia tekke suurenenud riskiga. Nende juhtude tekkemehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on ViraferonPeg'i kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Metadoon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes olid pideval metadooni asendusravil ja polnud varem kasutanud alfa-2b-peginterferooni, tõusis pärast ViraferonPeg'i subkutaanset manustamist 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas nelja nädala vältel R-metadooni AUC ligikaudu 15% (95% CI 10...18% prognoositava vahemiku 103...128% jaoks). Antud leiu kliiniline olulisus ei ole teada, siiski tuleb patsiente jälgida suurenenud sedatiivse toime ning respiratoorse depressiooni suhtes. Eri annuses annuses metadooni saavatel patsientidel tuleb arvestada QTc-intervalli pikenemise riskiga.

Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) võimalikku koostoimet metaboolsete ensüümide substraatidega hinnati kolmes mitmeannuselises kliinilise farmakoloogia uuringus. Nendes uuringutes hinnati alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) mitmeannuselise ravi skeemi C-hepatiidi patsientidel (1,5 mikrogrammi/nädalas) või tervetel isikutel (1 mikrogrammi/nädalas või 3 mikrogrammi/nädalas) (**Tabel 4**). Alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) ja tolbutamiidi, kofeiini või dapsooni vahel ei täheldatud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet: seetõttu ei ole vaja annuseid korrigeerida, kui alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C9, CYP3A4 ja N-atsetültransferaasi abil. Samaaegne alfa-2b-peginterferooni (ViraferonPeg) ja kofeiini või desipramiini manustamine suurendab mõeldukalt kofeiini ja desipramiini toimet. Kui patsientidele manustatakse ViraferonPeg'i koos CYP1A2 või CYP2D6 abil metaboliseerivate ravimitega, siis tsütokroom P 450 aktiivsuse languse määr ei oma tõenäoliselt kliinilist mõju, välja arvatud ravimite korral, millel on kitsas terapeutiline vahemik (**Tabel 5**).

Tabel 4 Alfa-2b-peginterferooni toime koosmanustatavatele ravimitele

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamiid (CYP2C9 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)

Koosmanustatav ravim	Alfa-2b-peginterferooni annus	Uuringu populatsioon	Geomeetrilise keskmise suhtarv (suhtarv koos alfa-2b-peginterferooniga / ilma alfa-2b-peginterferoonita)	
			AUC (90% usaldusvahemik)	C _{max} (90% usaldusvahemik)
Dekstrometorfaan-hüdrobromiid (CYP2D6 ja CYP3A substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramiin (CYP2D6 substraat)	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midasolaam (CYP3A4 substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Terved isikud (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/nädalas (2 nädalat)	Terved isikud (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoon (N-atsetültransferaasi substraat)	1,5 µg/kg/nädalas (4 nädalat)	Kroonilise C-hepatiidiga isikud (N=24)	1,05 (0,92; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

arvutatud 48 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal
arvutatud 24 tunni jooksul kogutud uriini andmete põhjal

Tabel 5 Ettevaatusabinõud koosmanustamise ViraferonPeg'i tuleb manustada ettevaatusega, kui manustatakse koos järgmiste ravimitega)

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Teofülliin	Teofülliooni ja ViraferonPeg'i koosmanustamine võib tõsta teofülliooni kontsentratsiooni veres. Soovitav on ViraferonPeg'i ja teofülliooni koos manustada ettevaatusega. ViraferonPeg'i ja teofülliooni koosmanustamisel tuleb järgida teofülliooni pakendi infolehel olevat teavet.	Teofülliooni metabolism on pärsitud ViraferonPeg'i inhibeeriva toime tõttu CYP1A2-le.
Tioridasiin	Tioridasiini ja ViraferonPeg'i koosmanustamine võib tõsta tioridasiini kontsentratsiooni veres. Soovitav on ViraferonPeg'i ja tioridasiini koos manustada ettevaatusega. ViraferonPeg'i ja tioridasiini koosmanustamisel tuleb järgida tioridasiini pakendi infolehel olevat teavet.	Tioridasiini metabolism on pärsitud ViraferonPeg'i inhibeeriva toime tõttu CYP2D6-le.
Teofülliin, antipüriin, varfariin	Täheldatud on nende ravimite kontsentratsiooni tõusu veres, kui neid on manustatud koos teiste interferoonipreparaatidega, seetõttu tuleb nende koosmanustamisel olla ettevaatlik.	Teiste ravimite metabolism maksas võib olla pärsitud.

Ravimid	Tunnused, sümptomid ja ravi	Mehhanism ja riskitegurid
Zidovudiin	Manustamine kombinatsioonis teiste interferoonipreparaatidega võib tugevdada zidovudiini pärssivat mõju luuüdi funktsioonile ja intensiivistada vererakkude vähenemist, näiteks võib ilmneda valgete vereliblede hulga vähenemine.	Toimemehhanism on teadmata, kuid arvatakse, et mõlemal ravimil on luuüdi funktsiooni pärssiv toime.
Immunosupressiivne ravi	Manustamisel koos teiste interferoonipreparaatidega võib transplantaadiga (neer, luuüdi jne) patsientidel immunosupresseeriva ravi toime nõrgeneda.	Arvatakse, et see võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni.

Farmakokineetilises uuringus ei täheldatud mitmekordse annustamise korral ViraferonPeg'i ja ribaviriini vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

HCV/HIV koinfektsioon

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab ribaviriin ja ViraferonPeg'i nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib potentsiaalselt põhjustada puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekkemise ohtu. Ribaviriini ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud juhtumeid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vaata ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Aneemia ägenemist ribaviriini tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Ribaviriini kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ViraferonPeg-ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Primaatidel soodustab alfa-2b-interferoon abordi teket. On tõenäoline, et ka ViraferonPeg võib sama toimet esile kutsuda.

Võimalik risk inimesele ei ole teada. ViraferonPeg'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Kombinatsioonravi ribaviriiniga

Ribaviriini kasutamine raseduse ajal põhjustab tõsiseid sünnidefekte, seetõttu ei tohi ribaviriinravi kasutada rasedatel naistel.

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad andmed ViraferonPeg-ravi võimalike mõjude kohta mehe või naise fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidel, kellel tekib ViraferonPeg'iga ravimise ajal väsimus, unisus või segasus seisund, tuleks vältida autojuhtimist või masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud

Kolmikravi

Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kaksik- ja monoravi

Ohutusandmete kokkuvõte

ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel olid kõige sagedamini esinevateks raviga seostatud kõrvaltoimeteks, mida täheldati enam kui pooltel uuringus osalejatel, väsimus, peavalu ja süstekoha reaktsioon. Teised kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 25%-l uuringus osalejatel, olid iiveldus, külmavärinad, unetus, aneemia, pürektsia, müalgia, astenia, valu, alopeetsia, isutus, kehakaalu langus, depressioon, kõõve ja ärrituvus. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ning kontrollitavad, mistõttu puudus vajadus annuste modifitseerimiseks või ravi katkestamiseks. Väsimus, alopeetsia, sügelus, iiveldus, isutus, kehakaalu langus, ärrituvus ja unetus ilmnesisid märkimisväärselt vähem neil patsientidel, kes said ViraferonPeg'i monoterapiat, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonravi (vt tabel 6).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes või turustamisjärgse seire käigus täheldati alfa-2b-peginterferooniga, sh ViraferonPeg'i monoterapiaga või ViraferonPeg'i/ribaviriiniga ravitud täiskasvanud patsientidel järgnevaid raviga seostatud kõrvaltoimeid. Toimed on loetletud tabelis 6 organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel, keda raviti alfa-2b-peginterferooniga, sealhulgas ViraferonPeg'i monoterapiat või ViraferonPeg + ribaviriin

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon*, farüngiit*
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Teadmata:	B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Väga harv:	Aplastiline aneemia

Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv:	Sarkoidoos
Teadmata:	Ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, anafülaksia ja anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, süsteemne erütematoosne luupus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüpokaltseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt:	Melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia
Harv:	Diabeetiline ketoatsidoos
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, ärevus*, emotsionaalne labiilsus*, halvenenud keskendumisvõime, unetus
Sage:	Agressiivne käitumine, agitatsioon, viha, meeleolumuutus, ebatavaline käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebatavalised unenäod, nutmine
Aeg-ajalt:	Enesetapp, suitsiidikatse, suitsiidimõtted, psüühhoos, hallutsinatsioon, paanikahoog
Harv:	Bipolaarsed häired
Teadmata:	Mõrvamõtted, maania
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Amneesia, mäluhäired, ninetus, migreen, ataksia, segasus, neuralgia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, hüpertoonია, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsteesia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Konvulsioon
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks, tserebrovaskulaarne isheemia, entsefalopaatia
Teadmata:	Näo halvatus, mononeuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemishäire, hägune nägemine, fotofoobia, konjunktiviit, silma ärritus, pisarakanali häire, silma valu, kuiv silm
Aeg-ajalt:	Reetina eksudaadid
Harv:	Nägemisteravuse või nägemisvälja kadu, võrkkesta verejooksud, retinopaatiad, võrkkesta arteri oklusioon, võrkkesta veeni oklusioon, optiline neuriit, papillödeem, makulaarne ödeem
Teadmata:	Seroosne võrkkesta irdumine
Kõrv ja labürindi kahjustused	
Sage:	Kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, peapööritus
Aeg-ajalt:	Kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, südame rütmihäire, perikardiit
Väga harv:	Südame isheemia
Teadmata:	Perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus
Harv:	Vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe*, köha*
Sage:	Düsfoonia, ninaverejooks, hingamisraskused, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, neelu- ja kõripiirkonna valu
Väga harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Teadmata:	Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [#]
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine*, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, suukuivus*
Sage:	Düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, haavandid suus, keelevalu, igemete veritsus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, hemorroidid, keeliit, pingetunde kõhus, gingiviit, glossiit, hamba kahjustus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit
Teadmata:	Keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hüperbilirubineemia, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus*, nahakuivus*, lööve*
Sage:	Psoriaas, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapulöosne lööve, dermatiit, erütematoosne lööve, ekseem, öine higistamine, hüperhidroos, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihaskrampid
Harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, reumatoidartriit
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv:	Neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja munanäärme häired	
Sage:	Artenorröa, valu rinnas, menorraagia, menstruaatsioonihaire, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus, seksuaalfunktsiooni häire, prostatiit, erektsioonihaire
Üldised häired ja ravimustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha reaktsioon*, süstekoha põletik, väsimus, astenia, ärritus, külmavärinad, pürexia, gripitaoline haigus, valu
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, valu süstekohal, halb enesetunne, näo ödeem, perifeerne ödeem, enesetunde muutused, janu
Harv:	Süstekoha nekroos
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus

*Need kõrvaltoimed esinesid sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i monoterapiat.

[#]Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus täiskasvanutel

Enamus neutropeeniat ja trombotsütopeeniat juhte olid nõrgad (WHO astmed 1 või 2). Mõned raskemad neutropeeniat juhud esinesid soovitatud annuses ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud patsientidel (WHO aste 3: 39 patsienti 186-st [21%] ja WHO aste 4: 13 patsienti 186-st [7%]).

Umbes 1,2% patsientidest, kes said ViraferonPeg'i või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi ribaviriiniga, esines kliinilistes uuringutes ravi ajal eluohtlikke psühhiaatrilisi häireid, sh suitsiidimõtted ja enesetapukatsed (vt lõik 4.4).

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

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonide kasutamise ajal on harva teatatud järgmistest oftalmoloogilistest häiretest: retinopaatiaid (sh makulaarne ödeem), võrkkesta hemorraagia, võrkkesta arteri või veeni oklusioon, reetina eksudaadid, nägemisteravuse langus või muutused nägemisväljas, optiline närvipõletik ja papillödeem (vt lõik 4.4).

Alfainterferoonide puhul on teatatud mitmetest autoimmuunsetest ja immuun-võhutatud häiretest, nagu kilpnäärme häired, dissemineerunud erütematoosne luupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sh mononeuropaatia ja Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (vt ka lõik 4.4).

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

Ohutusandmete kokkuvõte

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombineerituna ribaviriiniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste kõrvaltoimetena (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: seen kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögisuulaugus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vereamülaasi sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%), jäsemevalu (6%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviriini, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, ilmnesis sagedamini HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsientidel, taandus enamus neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi anneaegne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines sagedamini patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga, võrreldes patsientidega, kes said alfa-2b-interferooni kombinatsioonis ribaviriiniga. Uuringus 1 (vt lõik 5.1) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 rakku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning trombotsüütide arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. ViraferonPeg'i kasutamine kombinatsioonis ribaviriiniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga.

Lapsed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenია ja kaalukaotuse tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgsega võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st uuritavast üheksakümmend neli võis olla 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel uuritavatel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud uuritavatest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud uuritavatest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud uuritavatest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud uuritavatel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (63%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavatest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnenud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpötüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpötüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroksiinravi.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest teatati uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga. Need kõrvaltoimed on loetletud **tabelis 7** organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7 Kõrvaltoimed, millest teatati väga sageli, sageli või aeg-ajalt kliinilises uuringus lapse- või noorukieas patsientidel, keda raviti ViraferonPeg'iga kombinatsioonis ribaviriiniga

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage:	Seeninfektsioon, gripp, suu herpes, keskkõrvapõletik, streptokokiline farüngiit, nasofarüngiit, sinusiit
Aeg-ajalt:	Pneumoonia, askariaas, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit, kuseteede infektsioon, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, leukopeenia, neutropeen
Sage:	Trombotsütopeen
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus, vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Enesetapumõtted, enesetapukatse, depressioon, ärritus, emotsionaalne labiilsus, viha, agitatsioon, ärevus, meeleolu muutus, rahutus, närvilisus, unetus
Aeg-ajalt:	Ebatavaline käitumine, masendunud meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenägu
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Düsgeusia, minestus, tähelepanuhäire, unetus, halb une kvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, paresteesia, hüpersteesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, treemor
Silma kahjustused	
Sage:	Silma valu
Aeg-ajalt:	Konjunktivi veritsus, silma kihelus, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioonid, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Õhetus
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired	
Sage:	Kõha, ninaverejooks, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt:	Vilisev hingamine, ebamugavustunne ninas, rinorröa
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, ülakõhuvalu, oksendamine, iiveldus
Sage:	Kõhulahtisus, aftoosne stomatiit, keiloos, haavandid suus, ebamugavustunne maos, valu suus
Aeg-ajalt:	Düspepsia, gingiviit
Maks- ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, naha kuivus
Sage:	Kihelus, lööve, erütematoosne lööve, ekseem, akne, erüteem
Aeg-ajalt:	Valgusülitundlikkusreaktsioon, makulopapulöosne lööve, nahaketendus, pigmentatsioonihäire, atoopiline dermatiit, naha värvuse muutus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Müalgia, aralgia
Sage:	Lihaskoe valu, valu jäsemes, seljavalu
Aeg-ajalt:	Lihaskontraktsioon, lihastõmbus

Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt:	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Naistel: düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha erüteem, väsimus, pürekia, külmavärinad, gripitaoline haigus, astenia, valu, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Süstekoha reaktsioon, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha kuivus, süstekoha valu, külmatunne
Aeg-ajalt:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, näo valu
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage:	Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, türeoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus ja mürgistus	
Aeg-ajalt:	Põrutus

§ Alfa-interferooni sisaldavate ravimite klassiefekt – täheldatud interferoonravi korral nii täiskasvanutel kui ka lastel; ViraferonPeg'i korral täheldatud ainult täiskasvanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus lastel ja noorukitel

ViraferonPeg'i/ribaviiriini kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide, neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel ViraferonPeg'i ja ribaviiriini kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastati väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasutrisi suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on kuni 10,5 korral soovitatud annuseid ületavatest annustest. Maksimaalne teatatud ööpäevane annus on 1200 mikrogrammi üheks ööpäevaks. Üldiselt vastavad ViraferonPeg'iga seotud üleannustamise juhtudel nähtud kõrvaltoimed ViraferonPeg'i teadaolevale ohutusprofiilile; siiski võib kõrvaltoimete raskusaste olla suurenenud. Standardmeetodid ravimi eliminatsiooni suurendamiseks, nt dialüüs, ei ole osutunud efektiivseks. ViraferonPeg'ile ei ole saadaval ühtegi spetsiifilist antidooti; seetõttu on üleannustamise juhtude korral soovitatav sümptomaatiline ravi ja patsiendi hoolikas jälgimine. Ravimi väljakirjutajatel on soovitatav pidada nõu mürgistuskontrolli keskusega (PCC), kui see on olemas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB10.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on kovalentselt konjugeeritud monometoksüpolüetüleenglükooliga, keskmise asendatusega 1 mool polümeeri/1 mool valku. Keskmise molekulmass on ligikaudu 31 300 daltonit, millest umbes 19 300 moodustab valguline koostisosa.

Toimemehhanism

In vitro ja *in vivo* uuringud näitavad, et ViraferonPeg'i bioloogiline aktiivsus tuleneb preparaadi alfa-2b-interferooni osast.

Interferoonid toimivad rakuaktiivsusele, seondudes raku pinnal asetsevate spetsiifiliste membraanireseptoritega. Teiste interferoonidega läbi viidud uuringud on näidanud liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid, nt reesusahvid, vastuvõtlikud farmakodünaamilisele stimulatsioonile inimese I tüüpi interferoonidega.

Pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon kompleksse intratsellulaarsete protsesside jada, mille hulka kuulub teatud ensüümide indutseerimine. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt vastutav erinevate interferooni rakuliste vastuste eest, sh viiruse replikatsiooni inhibitsiooni viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni pidurdumine ja selliseid immunomoduleerivaid protsesse nagu makrofaagide fagotsütoosivõime suurenemine ja lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse võimendumine sihtrakkude suhtes. Interferooni ravitoime võivad määrata kõn

Rekombinantne alfa-2b-interferoon inhibeerib viiruse replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi täpset rekombinantse alfa-2b-interferooni viirusevastast toimemehhanismi ei tunta, on see ilmselt seotud peremeesraku ainevahetuse muutmisega. See toime inhibeerib viiruse replikatsiooni ja isegi kui replikatsioon toimub, pole progeensed virioonid võimelised rakust lahkuma.

Farmakodünaamilised toimed

ViraferonPeg'i farmakodünaamikat hinnati uuringus suurenevate ühekordsete annustega tervetel vabatahtlikel. Määrati suuõõne temperatuuri muutused, efektorproteiinide, nagu seerumi neopteriini ja 2'5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2'5'-OAS) kontsentratsioon ning leukotsüütide ja neutrofiilide arv. ViraferonPeg'iga ravitud patsientidel esines kerge ammusel põhinev kehatemperatuuri tõus. Pärast ühekordset ViraferonPeg'i annust, mis oli vahemikus 0,25 ja 2,0 mikrogrammi/kg/nädalas, suurenes seerumi neopteriini kontsentratsioon annusest sõltuvalt. 4. nädala lõpus vähenes neutrofiilide ja leukotsüütide arv korrelatsioonis ViraferonPeg'i annusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – täiskasvanud

Kolmikravi ViraferonPeg'i, ribaviriini ja botsepreviiriga:
Tutvuge botsepreviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Monoravi ViraferonPeg'iga ja kaksikravi ViraferonPeg'i ja ribaviriiniga

Eelnevalt ravimata patsiendid

On läbi viidud 2 olulist uuringut: üks (C/I97-010) ViraferonPeg'i monoteraapiaga ja teine (C/I98-580) ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsiooniga. Nende uuringute jaoks valiti kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle HCV-RNA oli PCR-analüüsil (polümeraasi ahelreaktsioon) positiivne (> 30 RÜ/ml), maksabiopsia sobis kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga ilma teiste kroonilise hepatiidi põhjustete ja ALP väärtused ei olnud normis.

ViraferonPeg'i monoteraapia uuringus raviti kokku 916 varem ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidi patsienti ViraferonPeg'iga (0,5; 1,0 või 1,5 µg/kg/nädalas) ühe aasta jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiod. Lisaks said 303 patsienti võrdluseks alfa-2b-interferoonravi (3 miljonit rahvusvahelist ühikut (TÜ) 3 korda nädalas). See uuring näitas, et ViraferonPeg oli efektiivsem kui alfa-2b-interferoon (**tabel 8**).

ViraferonPeg'i kombinatsiooniuuringus raviti 1530 varem ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonidest:

- ViraferonPeg (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg/päevas), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 µg/kg/nädalas) ühe kuu jooksul, seejärel 0,5 µg/kg/nädalas 11 kuu jooksul) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas), (n = 514).
- Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) (n = 505).

Selles uuringus oli ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg/nädalas) kombinatsioon ribaviriiniga märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioon (**tabel 8**), eriti genotüüp 1 patsientide puhul (**tabel 9**). 6 kuud pärast ravi lõppu hinnati ravivastus püsivaks.

Ravivastust mõjutavateks ennustavateks teguriteks on HCV genotüüp ja algne viiruskoopiate hulk. Antud uuringus näidati, et ravivastus sõltub ka ViraferonPeg'i või alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis manustatud ribaviriini annusest. Patsientidel, kes said ribaviriini annuses > 10,6 mg/kg (800 mg-ne annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), oli sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust märgatavalt parem ravivastus võrreldes patsientidega, kes said ribaviriini annuses ≤ 10,6 mg/kg (**tabel 9**). Annuses > 13,2 mg/kg ribaviriiniga ravitud patsiendid said veelgi kõrgema ravivastuse.

Tabel 8 Püsiv viroloogiline ravivastus (HCV-negatiivsete patsientide %)

Ravirežiim	ViraferonPeg monoterapiiana				ViraferonPeg + ribaviriin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Patsientide arv	304	297	315	303	511	514	504
Vastus ravi lõpus	49%	41%	33%	24%	65%	55%	54%
Püsiv ravivastus	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 µg/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 µg/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 µg/kg

I Alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabel 9 Püsiv ravivastus ViraferonPeg + ribaviriini kombinatsioonraviga (ribaviriini annuse, genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)

HCV genotüüp	Ribaviriini annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotüüp 1 ≤ 600 000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600 000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 µg/kg) + ribaviriin (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 kuni 0,5 µg/kg) + ribaviriin (1000/1200 mg)

I/R Alfa-2b-interferoon (3 miljonit TÜ) + ribaviriin (1000/1200 mg)

ViraferonPeg'i monoterapia uuringus mõjutas elukvaliteeti üldiselt vähem ViraferonPeg 0,5 µg/kg kui ViraferonPeg 1,0 µg/kg 1 kord nädalas või alfa-2b-interferooni 3 miljonit TÜ kolm korda nädalas.

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviriiniga 800–1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, kusjuures ainult 3 patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg) (**tabel 10**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 10 Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg üks kord nädalas + ribaviriin 800–1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (11/75)

* Püsiva ravivastuse saavutanuks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu allpool määramispiiri ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravivastust mittenäidanuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamises kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 13% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (9/55) oli HCV-RNA 4. ja 24. ravinädalal allpool määramispiiri. Selle alagrupi patsientidel oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide grupis tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n = 49) ning see leidis oodatud kinnitust (n = 48).

Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24. ravinädalat).

Laiaulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe ViraferonPeg'i/ribaviriini raviskeemi [ViraferonPeg 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonid 1000 kuni 1400 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks)] ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000 kuni 1200 mg ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline hepatiit C. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on defineeritud kui HCV-RNA allpool määramispiiri 24 nädalat pärast ravi (vt tabel 11).

Tabel 11 Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)

Ravigrupp	Patsientide % (arv)		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribaviriin	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribaviriin	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA 12. ravinädalal allpool määramispiiri	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ravivastus ravi lõpul	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on 12. ravinädalal allpool määramispiiri	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR-analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml)

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (määratav HCV-RNA koos $< 2 \log_{10}$ vähenemisega esialgselt).

Kõigis kolmes ravigrupis olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased afroameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognostiline tingimus HCV-ravikatsiooniks) viis ravi ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg)/ribaviriini kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes ViraferonPeg'i annusega 1 µg/kg. ViraferonPeg 1,5 µg/kg pluss ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamid sirroosiga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus allpool määramispiiri, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus – esialgsel ravimata patsiendid: Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 12**).

Tabel 12 Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribaviriin 800–1400 mg kombinatsioonravi korral

	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n = 950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n = 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotüüp 1 saab ravi 48 nädalaks

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalaks

*** Toodud tulemused on üksikute ajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal.

† Neid kriteeriume kasutatakse protokollis: kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2 \log_{10}$ langus esialgsest tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ võrra esialgsest tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

ViraferonPeg'i monoterapiat saavatel patsientidel oli negatiivse püsiva ravivastuse saamise ennustatavuse määr 98%.

HIV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud tabelis 13. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ViraferonPeg'i (1,5 µg/kg/nädalas) pluss ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) 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 mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ViraferonPeg'i (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt

kehakaalust) või alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) pluss ribaviriini (800–1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 13 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast ViraferonPeg'i manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ nädalas) + ribaviriin (800 mg)	Alfa-2b- interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg)	p- väärtus ^a	ViraferonPeg (100 või 150 ^c µg/nädalas) + ribaviriin (800–1200 mg) ^d	Alfa-2b- interferoon (3 miljonit RÜ TIW) + ribaviriin (800–1200 mg) ^e	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)	17% (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 ViraferonPeg'i 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said ViraferonPeg'i 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.

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

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): 1827–1836.

Histoloogiline ravivastus: uuringus 1 võeti maks biopsiad enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metaviri skoor kui ka Ishak aste vähenesid patsientidel, kes said ViraferonPeg'i kombinatsioonis ribaviriiniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (–0,3 Metavir ja –1,2 Ishak) ning stabiilne (–0,1 Metavir ja –0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüp 3- ja infitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärselt paranemist.

ViraferonPeg/ribaviriini korduv ravi patsientidel, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud

Mittevõrdlevs uuringus, kus osales 2293 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfa-interferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt ViraferonPeg'i 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud ribaviriiniga. Eelneva ravi ebaõnnestumist defineeriti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12-nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks, jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena defineeriti olukord, kus HCV-RNA oli allpool määramispiiri pärast 12. ravinädalat. Püsiva viroloogilise ravivastusena (PVR) defineeritakse olukord, kus HCV-RNA on allpool määramispiiri 24. nädalaks pärast ravi lõppu (tabel 14).

Tabel 14 Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli allpool määramispiiri 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				
	alfainterferoon/ribaviriin		alfapeginterferoon/ribaviriin		Üld- populatsioon*
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	PVR % (n/N) 99% CI
Üldine	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Eelnev vastus					
Retsidiiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotüüp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,1 (134/468) 23,3; 34,0
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	51,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (25/58) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 12,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 43,1; 92,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosi skoor					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (162/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (152/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Viiruskoopiate arv enne ravi algust					
HVL (> 600 000 RÜ/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600 000 RÜ/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ravivastuse puudumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks. Seerumi HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsil

*Ravi sihtpopulatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (tuvastamise piir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12. ravinädalaks plasma HCV-RNA tase allpool määramispiiri. Selles alagrupis oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopiate arvu vähenemine > 2 log astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal määratavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mittevastanud patsientide puhul (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Laiaulatuslikku pikaajalisse ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 567 patsienti, kes olid eelnevas uuringus saanud ViraferonPeg-ravi (koos ribaviriiniga või ilma). Uuringu eesmärgiks oli jälgida püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva negatiivse vireemia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimisperiood viidi läbi 327 patsiendil ning 366-st püsiva ravivastusega patsiendist ainult 3-l esines uuringu jooksul retsidiivi. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõikidel patsientidel on 99% (95% CI: 98–100%). Kroonilise HCV ravi järgselt ViraferonPeg'iga (koos ribaviriiniga või ilma) saavutatud püsiva viroloogilise ravivastusega kaasneva pikaajalise viirusevaba perioodi tulemusena pühaneb maks infektsioonist ning täheldatakse kliinilist „paranemist” kroonilisest HCV-st. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemist tsirroosiga patsientidel (sealhulgas hepatokartsinoom).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus – lapsed

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3- ja 17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas koos ViraferonPeg'iga 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalised, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalise kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni puhul ViraferonPeg'i ja ribaviriini kombinatsiooni kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15 Püsiv viroloogiline ravivastus (aasta 0/1) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik isikud n = 107

	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastust saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga madala viiruskoormuse arvuga (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga kõrge viiruskoormuse arvuga (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – lapsed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise hepatiit C-ga pärast ravi ühes mitmekeskuselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kindlaks määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsivat ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ViraferonPeg on hästi kirjeldatud polüetüleenglükool-modifitseeritud („pegüleeritud”) alfa-2b-interferooni derivaat, mis koosneb peamiselt monopegüleeritud elementidest. ViraferonPeg'i

plasma poolväärtusaeg on võrreldes mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga pikem. ViraferonPeg'il on võime depegüleeruda vabaks alfa-2b-interferooniks. Pegüleeritud isomeeride bioloogiline aktiivsus on kvalitatiivselt sarnane, ent nõrgem kui vabal alfa-2b-interferoonil.

Pärast subkutaanset manustamist saavutab ravim maksimaalse seerumikontsentratsiooni 15–44 tunniga ja püsib 48–72 annustamisjärgse tunni.

ViraferonPeg'i $C_{\max}$ ja AUC tasemete tõus on annusest sõltuvad. Keskmiseks jaotusruumalaks on 0,99 l/kg.

Mitmekordse annuse järgselt tekib immunoreaktiivsete interferoonide kumulatsioon. Bioloogilise aktiivsuse tõus on vastavalt biomaterjalil uuritule siiski mõõdukas.

ViraferonPeg'i eliminatsiooni keskmine (SD) poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi (13,3 tundi), sedastatav kliirens on 22,0 ml/h/kg. Interferooni kliirensiga seotud mehhanismid inimesel ei ole veel täielikult selged. Neerude kaudu eritumine moodustab siiski väiksema osa (ligikaudu 30%) ViraferonPeg'i sedastatavast kliirensist.

Neerukahjustus

Renaalne kliirens moodustab ilmselt 30% kogu ViraferonPeg'i kliirensist. Üksikannusel (1,0 µg/kg) põhineval ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel läbi viidud uuringutes on $C_{\max}$, AUC ja poolväärtusaja suurenemine sõltuvuses neerukahjustuse astmest.

ViraferonPeg'i mitmekordse annuse järgselt (manustatuna 1,0 mg interferooni/kg subkutaanselt kord nädalas nelja nädala vältel) vähenes ViraferonPeg'i kliirens 17% võrra mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–49 ml/minutis) ning 44% võrra raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–29 ml/minutis) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Üksikannusel põhinevate andmete põhjal ei ole kliirens sarnane nii neil raske neerukahjustusega patsientidel, kellel hemodialüüs ei toetatud, kui ka neil, kellel seda tehti. ViraferonPeg'i annust monoteeraapia korral tuleb hoiduda või raske neerukahjustusega patsientide puhul vähendada (vt lõik 4.2 ja 4.4). Patsientide, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/minutis, ei tohi ravida kombineerides ViraferonPeg'i ribaviriiniga (kaksik- või kolmikravi) (vt lõik 4.3).

Kuna interferooni farmakokineetika on mõnede märkimisväärselt individuaalset variaablust, on soovitatav, et ViraferonPeg'i ravil olevaid raske neerukahjustusega patsiente jälgitaks ravi käigus hoolikalt (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Raske maksa funktsioonihäirega patsientidel ei ole ViraferonPeg'i farmakokineetikat uuritud.

Eakad (> 65-aastaselt)

Subkutaanselt manustatud ühekordse ViraferonPeg'i annuse 1,0 µg/kg farmakokineetikat vanus ei mõjutanud. Andmed näitavad, et ViraferonPeg'i annuse reguleerimine vastavalt vanuse tõusule ei ole vajalik.

Lapsed

ViraferonPeg'i ja ribaviriini (kapslid ja suukaudne lahus) mitmeannuselist farmakokineetilist profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud ViraferonPeg'i annuseid 60 µg/m²/nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% usaldusvahemik: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooni teguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said 1,5 µg/kg/nädalas.

Interferooni neutraliseerivad faktorid

Kliiniliste uuringute käigus ViraferonPeg'i saanud patsientide seerumiproove testiti ka interferooni neutraliseerivate faktorite suhtes. Interferooni neutraliseerivateks faktoriteks on antikehad, mis

neutraliseerivad interferooni viirusevastase toime. Neutraliseerivate faktorite esinemissagedus oli 1,1% nendel patsientidel, kes said ViraferonPeg'i annuses 0,5 µg/kg.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

ViraferonPeg

Ahvidel läbi viidud toksilisuse uuringutes ei ilmnunud kõrvaltoimeid, mida ei täheldatud kliinilises uuringutes. Need uuringud piirdusid 4 nädalaga, sest enamikul ahvidest tekkisid interferooni raseduse antikehad.

Reproduktsooniuringuid ei ole ViraferonPeg'iga teostatud. Alfa-2b-interferoon kutsus primaatidel esile aborti. ViraferonPeg on tõenäoliselt sama toimega. Toimet fertiilsusele ei ole kindlaks määratud. Ei ole teada, kas selle preparaadi koostisained erituvad lakteerivate katseloomade piima või inimese rinnapiima (vt lõik 4.6, vastavad andmed inimese kohta kasutamisel raseduse ja imetamise ajal). Genotoksilist potentsiaali ei ole ViraferonPeg'i puhul täheldatud.

Närilistel ja ahvidel läbi viidud prekliinilistes akuutse ja subkroonilise toksilisuse uuringutes on selgunud ViraferonPeg'ist *in vivo* ainevahetuse käigus vabanenud monotoksüpolüetüleenglükooli (mPEG) suhteline mittetoksilisus. Sama tulemust on näidanud ka standardised embrüofetaalse arengu uuringud ja mutageensuse konstruktid *in vitro*.

ViraferonPeg pluss ribaviriin

Kombinatsioonis ribaviriiniga ei ilmnunud ViraferonPeg'il ühtegi toimet, mida ei oleks eelnevalt monoterapias täheldatud. Tähtsaim raviga seotud muutus oli pöörduv, nõrk kuni keskmine aneemia, mille raskusaste oli suurem kui see, mida põhjustas kumbki aktiivne aine üksi.

Noorloomadel ei ole teostatud uuringuid kindlaks ViraferonPeg-ravi toimeid kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised toksilisuse tulemused noorloomadel on näidanud vähest annusest sõltuvat üldise kasvu langust vastsündinud rottidel, kellele manustati ribaviriini (vt Rebetol'i ravimomaduste kokkuvõtte lõik 5.3, kui ViraferonPeg'i on vaja manustada kombinatsioonis ribaviriiniga).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

kahetähteline naatriumfosfaat (veevaba)

ühetahteline naatriumfosfaat

aktiivne

polüsorbaat 80

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne lahustamist

3 aastat.

Pärast lahustamist

Ravimi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks toodet kasutada otsekohe. Kui valmis lahust ei kasutata kohe, on lahuse säilitamise aeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ja ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulber kui ka lahusti paiknevad kahekambrilises (I tüüpi flintklaasist) kolbampullis ja on eraldatud bromobutüülkummist kolviga. Kolbampull on ühest otsast suletud bromobutüülkummiga vooderdatud polüpropüleenist korgiga ja teisest otsast bromobutüülkummist kolviga.

ViraferonPeg on saadaval järgmistes komplektides:

- 1 pen-süstel (CLEARCLICK (ingl), selge plöks) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 1 nõel (surudes kinnitav nõel), 2 puhastustampooni;
- 4 pen-süstlit (CLEARCLICK) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 4 nõela (surudes kinnitav nõel) 8 puhastustampooni;
- 12 pen-süstlit (CLEARCLICK) süstelahuse pulbri ja lahustiga, 12 nõela (surudes kinnitav nõel) 24 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ViraferonPeg'i pen-süstel tuleb enne manustamist võtta külmkapist välja, et lasta lahustil soojeneda toatemperatuurini (mitte üle 25 °C).

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 50 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 80 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 100 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 120 mikrogrammi/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstli (CLEARCLICK) kahekambrilises kolbampullis asuva lahusti (süstevee) abil tuleb valmistada lahus kuni 0,5 ml manustamiseks. Väike kogus ravimit läheb kaotsi ViraferonPeg'i ettevalmistamisel süstimiseks, kui annust mõõdetakse, ja süstimisel. Seetõttu sisaldab iga pen-süstel pisut suuremat kogust lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, et kindlustada märgitud annuse olemasolu 0,5 ml-s ViraferonPeg'i süstelahuses. Valmis lahuse kontsentratsioon on 150 mikrogrammi/0,5 ml.

Pärast ViraferonPeg'i pulbri nõuetekohast lahustamist paigaldatakse nõel, seadistatakse määratud annus ja süstitakse subkutaanselt. Täielik illustreeritud kasutamisejuhend on pakendi infolehe lisas.

Nagu kõikide parenteraalseks kasutamiseks mõeldud meditsiiniliste toodete korral, on ka siin vajalik valmis lahuse manustamiseelne visuaalne kontrollimine. Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse ja sademe olemasolu korral mitte kasutada. Pärast annuse manustamist tuleb ViraferonPeg'i pen-süstel ja kogu allesjäänud lahus tühjendada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

EU/1/00/132/031
EU/1/00/132/032
EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

EU/1/00/132/035
EU/1/00/132/036
EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

EU/1/00/132/039
EU/1/00/132/040
EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

EU/1/00/132/043

EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 25/05/2000
Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 25/05/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. 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. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Andmed asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt India kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTES

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 50 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohas lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
50 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/001 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/132/002 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/132/003 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/004 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni)
EU/1/00/132/005 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/026 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VALUSTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ViraferonPeg 50 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg 50 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

50 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 80 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 80 mikrogrammisüstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohas lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
80 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/006 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/132/007 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/132/008 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/009 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni)
EU/1/00/132/010 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/027 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VALUSTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ViraferonPeg 80 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg 80 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKUTE JÄRGI

80 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 100 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
100 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/011 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/132/012 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/132/013 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/014 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni)
EU/1/00/132/015 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/028 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ViraferonPeg 100 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg 100 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TÕHUKUTE JÄRGI

100 µg/0,5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 120 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
120 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/016 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/132/017 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/132/018 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/019 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni)
EU/1/00/132/020 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/029 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VASTASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ViraferonPeg 120 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg 120 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

120 µg/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 150 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal pulbriga sisaldab 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni. Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Iga lahusti ampull sisaldab 0,7 ml süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga
1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga
4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni
6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga
12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni
150 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist järele jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/021 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga)
EU/1/00/132/022 (1 viaal pulbriga, 1 ampull lahustiga, 1 süstalt, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon)
EU/1/00/132/023 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/024 (4 viaali pulbriga, 4 ampulli lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni)
EU/1/00/132/025 (6 viaali pulbriga, 6 ampulli lahustiga)
EU/1/00/132/030 (12 viaali pulbriga, 12 ampulli lahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VASTASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ViraferonPeg 150 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg 150 mikrogrammi – viaal pulbriga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKUTE JÄRGI

150 µg/0,5 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ViraferonPeg – ampull lahustiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg lahusti
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,7 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraféronPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 50 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni
4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni
12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni
50 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/031 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/132/032 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/132/034 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMIST NIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE PAKKLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ViraferonPeg 50 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

50 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLICK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraféronPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 80 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni
4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni
12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni
80 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet valmis lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/035 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/132/036 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/132/038 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE PAKKLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ViraferonPeg 80 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

80 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLICK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraféronPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 100 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni
4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni
12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni
100 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet valmis lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/039 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/132/040 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/132/042 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE PAKKLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ViraferonPeg 100 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

100 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLICK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraféronPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 120 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni
4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni
12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni
120 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet valmis lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/043 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/132/044 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/132/046 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE PAKKLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ViraferonPeg 120 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

120 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLICK)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ViraféronPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
alfa-2b-peginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab piisava hulga alfa-2b-peginterferooni, et pärast nõuetekohast lahustamist oleks alfa-2b-peginterferooni sisaldus 150 mikrogrammi/0,5 ml.

3. ABIAINED

Abiained: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80. Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
1 süstel (CLEARCLICK), 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni
4 süstlit (CLEARCLICK), 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni
12 süstlit (CLEARCLICK), 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni
150 mikrogrammi/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast lahustamist kasutage valmis lahust otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvaliteet valmis lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast annuse manustamist kõrvaldage süstel kasutuselt sobivas pakendis.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/132/047 (1 süstel, 1 süstlanõel ja 2 puhastustampooni)
EU/1/00/132/048 (4 süstlit, 4 süstlanõela ja 8 puhastustampooni)
EU/1/00/132/050 (12 süstlit, 12 süstlanõela ja 24 puhastustampooni)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMIST NIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE PAKKLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ViraferonPeg 150 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt – ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
alfa-2b-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI TIKKUTE JÄRGI

150 µg/0,5 ml

6. MUU

Pen-süstel (CLEARCLICK)

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
Alfa-2b-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ViraferonPeg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ViraferonPeg'i kasutamist
3. Kuidas ViraferonPeg'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ViraferonPeg'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ViraferonPeg ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi toimeaine on interferoonideks kuuluv ravimiklassi kuuluv valk nimega alfa-2b-peginterferoon. Interferoone toodab teie keha immuunsüsteem, võitlemaks infektsioonide ja raskete haiguste vastu. Seda ravimit süstitakse teie kehasse, et see töötaks koos teie immuunsüsteemiga. Seda ravimit kasutatakse maksaviirusnakkuse – kroonilise hepatiit C – raviks.

Täiskasvanud

Selle ravimi, ribaviriini ja botsepreviini kombinatsiooni soovitatakse kasutada teatud tüüpi kroonilise C-viirushepatiidi nakkuse (nimetatakse ka HCV nakkuseks) korral 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Seda võib kasutada täiskasvanutel, kellel ei ole eelnevalt ravitud C-viirushepatiiti või kes on eelnevalt kasutanud ravimeid nimega interferoonid ja pegüleeritud interferoonid.

Selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni soovitatakse 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele, keda varem nende ravimitega ravitud ei ole. See hõlmab ka täiskasvanuid, kellel on kliiniliselt stabiilne HIV-nakkus (inimese immuunpuudulikkuse viirus). Kombinatsiooni võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kellel ravi mõne alfainterferooni või alfapeginterferooniga kombinatsioonis ribaviriiniga või ainult alfainterferooniga on juba ebaõnnestunud.

Kui teil on mõni haigus, mis muudab ribaviriini kasutamise ohtlikuks, või kui teil juba on selle kasutamisel probleeme esinenud, määrab teie arst teile tõenäoliselt ainult seda ravimit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes varem kroonilise hepatiit C ravi ei ole saanud.

2. Mida on vaja teada enne ViraferonPeg'i kasutamist

Ärge kasutage ViraferonPeg'i

Informeerige oma arsti enne ravi alustamist, kui teie või teie eestkostel olev laps:

- olete alfa-2b-peginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- olete **allergiline** mõne interferooni suhtes.
- olete kogenud tõsiseid **probleeme südamega**.
- põete **südamehaigust**, mis ei ole viimase 6 kuu jooksul hästi ravile allunud.
- põete mõnda rasket haigusseisundit, mis teeb teid väga nõrgaks.
- põete autoimmuunset hepatiiti või mõnda muud **immuunsüsteemi häiret**.
- võtate mõnda immuunsüsteemi pärssivat (nõrgestavat) ravimit.
- põete kaugelearenenud ravile allumatut **maksahaigust** (v.a hepatiit C).
- põete **kilpnäärmehaigust**, mis ei allu hästi ravile.
- põete **epilepsiat** – haigusseisund, mis põhjustab krampe (haigushooge, atakke).
- olete **telbivudiini** ravil (vt lõik "Muud ravimid ja ViraferonPeg").

Te **ei tohi kasutada** ViraferonPeg'i, kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse korral.

Peale selle **ei tohi** lapsed ja noorukid seda ravimit **kasutada**, kui neil on esinenud **tõsiseid närvisüsteemi- või vaimse tervise probleeme**, näiteks rasket depressiooni või enesetapumõtteid.

Pidage meeles: palun lugege ka **ribaviriini** ja **botsepreviiri** pakendi infolehe lõiku „Ärge võtke“ enne, kui kasutate neid kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Raske allergilise reaktsiooni korral (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgeslööve) pöörduge viivitamatult arsti poole.

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie eestkostel oleval lapsel:

- on esinenud mõni raske **närvisüsteemi- või vaimse tervise häire** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või narkootikume). Selle ravimi kasutamine ei ole lubatud lastel ja noorukitel, kellel on praegu või on esinenud mõni tõsine psühhiaatriline haigus (vt ülaltoodud lõik „Ärge kasutage ViraferonPeg'i“).
- ravitakse **vaimuhaigust** või on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh **depressiooni** (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või **suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- on kunagi olnud **südameinfarkt** või **muu probleem südamega**.
- on **neeruhaigus**. Teie arst võib teile välja kirjutada tavalisest madalama annuse ning jälgida ravi vältel regulaarselt teie neerude verenäitajaid. Kui kasutate seda ravimit koos ribaviriiniga, peaks arst teie või teie eestkostel olevat last tähelepanelikumalt jälgima vere punaliblede arvu languse suhtes.
- on **siirtoos** või muud **maksaprobleemid** (v.a hepatiit C).
- tekkivad **külmetuse** või mõne muu hingamisteede nakkusega seotud nähud nagu **palavik, köha** või **hingamisraskused**.
- on **diabeet** või **kõrge vererõhk**, võib raviarst paluda teil või teie eestkostel oleval lapsel silmi kontrollida.
- on olnud mõni tõsine **hingamist** või **verd mõjutav haigus**.
- on kahjustused nahal, **psoriaas** või **sarkoidoos**, mis võib selle ravimi kasutamise ajal süveneda.
- on kavatsus **rasestuda**, siis arutage seda oma raviarstiga enne selle ravimi kasutamist.
- on **siirdatud mõni organ**, kas neer või maks; interferoonravi võib suurendada äratõukereaktsiooni riski. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.
- kui te saate samaaegselt **HIV**-vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja ViraferonPeg“).
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Hammaste ja suuga seotud probleeme on teatatud patsientidel, kes on saanud seda ravimit koos ribaviriiniga. Teil võib tekkida **igemehaigus**, mis võib viia hammaste väljalangemiseni. Teil võib tekkida **suukuivus** või **oksendamise**, kusjuures mõlemad võivad teie hambaid kahjustada. Oluline on oma hambaid kaks korda päevas põhjalikult harjata, pärast oksendamist suud hoolikalt loputada ja korrapäraselt hambaarsti juures kontrollis käia.

Ravi jooksul võib mõnedel patsientidel esineda **probleeme silmadega** või harvadel juhtudel nägemiskaotust. Enne ravi alustamist peab teie arst teie silmi kontrollima. Nägemisteravuse muutused peate oma arsti informeerima ning viivitamatult silmi igakülselt kontrollida laskma. Kui teil on mõni haigus, mis võib põhjustada täiendavaid silmaprobleeme (nt suhkurtõbi või kõrge vererõhk), peaksite ravi jooksul regulaarselt käima silmi kontrollimas. Kui teie silmaprobleem muutub tõsisemaks või teil tekib uusi probleeme silmadega, siis teie ravi katkestatakse.

Ravi ajal ViraferonPeg'iga võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Arst kontrollib teie verd enne ravi alustamist ja ravi jooksul, tagamaks, et ravi, mida saate, on ohutu ja tõhus.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada alla 3-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja ViraferonPeg

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie lastel olev laps:

- kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid või vitamiine/toidulisandeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- olete nakatunud nii **inimese immuunpuudulikkuse viiruse** (olete HIV-positiivne) kui ka **C-hepatiidi viirusega** (HCV) ning saate ravi HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga – [nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI) ja/või kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi (**HAART**)]. Teie arst jälgib teid nende seisundite märkide ja sümptomite osas.
 - Selle ravimi võtmine kombinatsioonis ribaviriini ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, valgeliblede ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus). Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel, kes saavad HAART-ravi, võib olla suurem risk maksafunktsiooni halvenemiseks, mistõttu ainult selle ravimi või selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni lisamine raviskeemi võib seda riski suurendada.
 - **Zidovudiini** või **stavudiini** puhul ei ole kindel, kas ribaviriin muudab nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole süvenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas ribaviriinravi on vaja muuta või mitte. Lisaks võib patsientidel, kes saavad selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonravi ja **zidovudiini**, esineda suurenenud oht aneemia (punaste vereliblede vähesus) tekkeks. Seetõttu ei ole zidovudiini kasutamine koos selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonraviga soovitatav.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Muud ravimid“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

- võtate **telbivudiini**. Kui te võtate **telbivudiini** koos selle ravimiga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu ei tohi te seda ravimit samal ajal telbivudiiniga võtta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Uuringutes tiinete loomadega on interferoonid mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Selle ravimi toime rasedusele ei ole teada. Viljakas eas neiu või naised peavad ravi ajal selle ravimiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ribaviriin võib loodet väga raskelt kahjustada. Seetõttu peate nii teie kui teie partner vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- kui te olete ribaviriini võttev viljakas eas **neiu** või **naine**:

peab teil enne ravi alustamist, igakuiselt ravi jooksul ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu rasedustest olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete ribaviriini võttev **mees**:

ei tohi te olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 7-1 kuul pärast ravi lõppu. Teie või teie partner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Imetamine

Selle ravimi eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Seetõttu ei tohi te rinnalt imetada selle ravimi kasutamise ajal. Pidage oma arstiga nõu.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Rasedus ja imetamine“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat, kui tunnete end selle ravimi kasutamise ajal väsinuna, unisena või segaduses olevana.

ViraferonPeg sisaldab sahharoosi

See ravim sisaldab sahharoosi. Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas ViraferonPeg'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üldine teave selle ravimi võtmise kohta

Teie arst on määranud selle ravimi õige annuse vastavalt teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaalule. Vajadusel võidakse annust ravi käigus muuta.

See ravim on ette nähtud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et ravim süstitakse lühikese süstlanõela abil vahetult naha all asuvasse rasvkoesse. Kui te süstite endale ravimit ise, õpetatakse teile, kuidas süstimist ette valmistada ja süstida. **Selle infolehe lõpus on ära toodud üksikasjalikud juhised nahaaluseks manustamiseks (vt lõik „Kuidas ViraferonPeg'i endale süstida”).**

Süstevesi ja ViraferonPeg'i pulber on eraldi ampullides. Valmistage annus, lisades süstevee ViraferonPeg'i pulbrile vahetult enne kavandatavat süstimist, ja kasutage seda viivitusteta. Uurige valmistatud lahust enne kasutamist hoolikalt. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage lahust, kui selle värv on muutunud (kui ta on algsega võrreldes teist värvi) või kui lahuses on osakeste tükke. Pärast endale süsti tegemist visake viaali alles jäänud lahus ära. Juhiseid äraviskamiseks vt lõik 5 „Kuidas ViraferonPeg'i säilitada“.

Süstige seda ravimit üks kord nädalas, kindlal nädalapäeval. Kindlal kellaajal ja nädalapäeval süstimine aitab teil ravimi manustamist meeles pidada.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Ärge ületage soovitatud annust. Kasutage ravimit nii kaua, kui on arsti poolt ette nähtud.

Kui teie arst kirjutab välja selle ravimi koos ribaviriini või ribaviriini ja botsepreviiriga, siis palun lugege ribaviriini ja botsepreviiri infolehti enne kombinatsioonravi alustamist.

Kasutamine täiskasvanutel – ViraferonPeg kombinatsioonravis

Kui seda ravimit võetakse koos ribaviriini kapslitega, siis tavaline annus on 1,5 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt neerufunktsioonist teie raviannus olla väiksem.

Kasutamine täiskasvanutel – ainult ViraferonPeg

Kui kasutatakse ainult seda ravimit, siis tavaliselt annuses 0,5 või 1,0 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas 6 kuu kuni 1 aasta jooksul. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt teie neerufunktsioonist teie raviannus olla madalam. Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Kasutamine 3-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel

ViraferonPeg'i antakse kombinatsioonis ribaviriiniga. ViraferonPeg'i annus määratakse kehapikkust ja -kaalu arvestava arvutuse alusel. Teie arst määrab teile või teie eestkostel olevale lapsele sobiva annuse. Ravi kestus on kuni 1 aasta, sõltuvalt arsti otsusest teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kõik patsiendid

Kui te süstite seda ravimit endale ise, veenduge, et teie välja kirjutatud annus on kasutatava ravimi pakendil selgelt ära toodud.

Kui te kasutate ViraferonPeg'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või mõnda teist tervishoiutöötajat või teie eestkostel oleva lapse arsti või muud tervishoiutöötajat.

Kui te unustate ViraferonPeg'i võtta

Võtke/manustage selle ravimi annus niipea, kui see meelde tuleb, kuid ainult, kui unustatud annuse pidi võtma 1–2 päeva tagasi. Kui on juba peaaegu teie järgmise süsti aeg, ärge võtke kahekordset annust unustatud annuse kompenseerimiseks, vaid jätkake oma ravi nagu tavaliselt.

Kui te olete ebakindel, võtke ühendust oma arsti või apteekriga või teie eestkostel oleva lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi esineda, võib nende ilmnemisel osutuda vajalikuks arstiabi. Kui seda ravimit kasutatakse üksi, on mõne nimetatud kõrvaltoime esinemine vähem tõenäoline ning mõnda ei ole üldse täheldatud.

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem:

Mõnel inimesel tekib seda ravimit üksi või ribaviriiniga kombineeritult kasutades depressioon ja mõnel juhul on tekkinud teiste inimeste elu ohustamise mõtteid, enesetapumõtteid või agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Pöörduge koheselt arsti poole, kui te märkate, et olete depressioonis või teil on enesetapumõtted või muutusi käitumises. Paluge oma pereliikmetel või lähedastel aidata teil märgata depressiooni või muutunud käitumise ilminguid.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad selle ravimi ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate neil mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui lapsel tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 1...5,5 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Informeerige otsekohe oma arsti, kui ravi jooksul märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingamisraskused (sh hingeldus),
- masendustunne,
- unehäired, mõtlemis- või keskendumishäired, pearinglus,
- tugev kõhuvalu või -krambid,
- palavik või külmavärinad, mis algavad mõnenädalase ravi järel,
- valulikud või põletikulised lihased (mõnikord raskekujuliselt).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- valu rinnus, südame rütmihäired,
- meeltesegadus,
- raskused erksana püsimisel, tuimus- või pakitsustunne,
- valu alaseljas või küljes, raskused urineerimisel või kusipeetus,
- probleemid silmade, nägemise või kuulmisega,
- raskekujuline või valulik naha- või limaskestade punetus,
- raskekujuline nina-, igemete või muust kehast lahtuv verejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- soov ennast vigastada,
- hallutsinatsioonid.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- krambid („atakk“),
- veri või hüübed väljaheites või must, tõrvasarnane väljaheide).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- soov teisi vigastada.

Teisteks kõrvaltoimeteks, millest on teatatud **täiskasvanutel** on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingeldus (depressioon), ärrituvus, uinumisraskused või unetus, ärevustunne või närvilisus, keskendumisraskused, meeleolukõikumised,
- peavalu, pearinglus, väsimustunne, vappekülm, palavik, gripitaolised haigusnähud, viirusinfektsioon, nõrkus,
- hingamisraskused, neelupõletik (kurguvalu), köha,
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, isupuudus, kaalukaotus, suukuivus,
- juuste väljalangemine, sügelus, nahakuivus, ärritus või punetus (ja harva nahakahjustus) süstekohal,
- vere punaliblede arvu langus (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), teatud tüüpi vere valgeliblede vähenemine (mis muudab teid erinevatele nakkustele vastuvõtlikumaks),
- valu liigestes ja lihastes, lihas- ja luuvalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- vere hüübimist põhjustavate vereliistakuteks nimetatavate rakkude vähenemine, mis võib põhjustada verevalumite kerget tekkimist ja iseeneslikke veritsusi, kusihaiguste liig veres (nagu podagra korral), madal kaltsiumitase veres;
- kilpnäärmehormoonide vähenemine (mis võib põhjustada väsimust või masendust, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid), kilpnäärmehormoonide suurenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatalumatust ja liigset higistamist, kaalulangust, südamepekslemist, värisemist), näärmete turse (lümfisõlmede turse), janu;
- käitumise muutumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), ärrituvus, närvilisus, unisus, unehäired, ebaharilikud unenäod, huvi puudumine tegevuste vastu, huvi puudumine seksi vastu, erektsioonihäired, isu suurenemine, segasus, käte värisemine, hallutsinatsioonid, koordinatsioon, peapööritus (vertiigo), tuimus, valu või pakitsustunne, suurenenud või vähenenud puutetundlikkus, lihaspinge, jäsemete valu, artriit, migreen, suurenenud higistamine, silmade valu või infektsioon, nägemise hägustumine, silmade kuivus või pisaravool, kummaline muutus/kuulmiskadu, kummaline kõrvus;
- põskkoopapõletik, hingamisteede infektsioonid, ninakinnisus või vesine nohu, kõhelahtisus, ninaverejooks, ohatis (herpesviirus), seen- või bakteriaalsed infektsioonid, kõrvapõletik/kõrvavalu;
- seedehäired (maoärritus), kõrvetised, punetus või haavandid suus, põletav tunne keelel, punetavad või veritsevad igemed, kõhukinnisus, kõhugaasid (kõhupuhitus), väiskõhutunne, hemorroidid, valulik keel, maitsemuutused, probleemid hammastega, liigse vedelikukaotus kehast, maksa suurenemine;
- psoriaas, tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahapunetus või teised nahaprobleemid, näo turse, käte või jalgade turse, ekseem (põletikuline punetav sügelev kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne, nõgeslööve, ebanormaalne juuksestruktuur, küünte kahjustused, süstekoha valulikkus;
- rasked, ebaregulaarsed või puuduvad menstruatsioonid, ebanormaalselt vererohked ja pikaajalised menstruatsioonid, munasarja- või suprapubeesed probleemid, rinnavalgu, seksuaalprobleemid, eesnäärmeärritus, suurenenud urineerimistunne;
- valu rinnus, valu paremal küljel roiete ümber, nälja enesetunne, madal või kõrge vererõhk, nõrkustunne, õhetus, palpitatsioonid (südamepekslemine), kiire südametegevus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- enesetapp, enesetapukatse, enesetapu ohustamise mõtted, paanikahoog, luulud, hallutsinatsioonid,
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes, südameinfarkt, kõhunäärmepõletik, luuvalu ja suhkurtõbi,
- nn „cotton wool“-tüüpi nägud (valged ladestused võrkkestal).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- diabeetiline ketoatsidoos (erakorraline meditsiiniline seisund, mis on tingitud ketokehade kogunemisest veres kontrolli alt väljunud suhkurtõve tõttu),
- krambid ja bipolaarne häire (meeleoluhäire, mida iseloomustavad vahelduvad kurvameelsuse ja erutuse episoodid),
- silma probleemid, sealhulgas nägemisteravuse muutused, võrkkestakahjustused, võrkkestaarteri ummistumine, nägemisnärv põletik, silma turse,
- südame paispuudulikkus, südame rütmihäired, perikardiit (südamepaunapõletik), lihaskoe ja perifeersete närvide põletik ja degeneratsioon, neeruprobleemid, sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalukaotus, liigeste valu ja turse, nahakolded ja näärmete turse).

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- aplastiline aneemia, insult (ajuveresoonkonna sündmused), toksiline epidermaalne nekrolüüs/Stevensi-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (spekter erineva raskusastmega, sealhulgas surmaga lõppevaid lööbeid, millega võivad seostuda villid suus, ninas, silmades ja teistel limaskestadel ning kahjustatud naha irdumine).
- teadvusekaotust on alfainterferoonidega esinenud väga harva, peamiselt suurte annustega ravitud eakatel patsientidel.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- puhas punavere aplaasia (seisund, kus keha on lõpetanud punaste vereliblede tootmise või seda vähendanud). See põhjustab rasket aneemiat (kehvveresust), mille sümptomiteks võivad muuhulgas olla ebaharilik väsimus ja energiapuudus,
- näonärvihälvatus (ühe näo poole nõrkus ja allavajumine), rasked allergilised reaktsioonid, näiteks angioödeem (allergiline nahahaigus, mida iseloomustab nahka ja nahaaluskoe kihte, limaskesti ja mõnikord siseelundeid hõlmav koldeline turse), maania (liigne või põhjendamatu entusiasm), perikardiefusioon (vedeliku kogunemine perikardi (südamepauna) ja südame vahele), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline haigus, mis kahjustab silmi, nahka ja kõrvade, pea- ja seljaaju membraane), keele värvuse muutus,
- mõtted teiste elu ohustamise kohta,
- kopsufibroos (kopsude armistumine),
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) tõttu patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast ViraferonPeg'i ravi alustamist.
- B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Kui olete **HCV ja HIV samaaegse infektsiooniga täiskasvanud patsient, kes saab HAART-ravi**, võib selle ravimi ja ribaviriini lisamine teil suurendada laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja vere kõrvalekallete (hapnikku kandvate vere punaliblede, teatud valgeliblede, mis võitlevad infektsioonide vastu, ja vereliistakute, mis võimaldavad verel hüübida arvu languse) kujunemise riski.

Järgnevad kõrvaltoimed (mida ei ole ülalpool loetletud) on esinenud selle ravimi ja ribaviriini kapslite kombinatsiooniga (täiskasvanud) HCV/HIV samaaegse infektsiooniga patsientidel, kes saavad HAART-ravi:

- suuõõne kandidiaas (suusoor),
- defektne rasvade ainevahetus,
- CD4-lümfotsüütide vähenemine
- isu vähenemine,
- seljavalu,
- hepatiit,
- jäsemevalu,
- mitmesugused vereanalüüsides kõrvalekalded.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevad kõrvaltoimed on ilmnunud **lastel ja noorukitel**:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- söögiisu vähenemine, pearinglus, peavalu, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu,
- luuste väljalangemine, nahakuivus, valu liigestes ja lihastes, süstekoha punetus,
- ärrituvuse tunne, väsimustunne, halb enesetunne, valu, külmavärinad, palavik, gripilaadsed sümptomid, nõrkus, kasvukiiruse vähenemine (eakohases pikkuses ja kaalus), vere punaliblede vähenemine, mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- seeninfektsioon, külmetushaigused, ohatis, neelupõletik (kurguvalu), põskkoopapõletik, kõrvapõletik, kõha, kurguvalu, külmatunne, silmavalu,
- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist võimaldavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada sinikate kergelt tekkimist või iseeneslikke veritsusi, näärmete turse (lümfisõlmede turse), kilpnäärmeanalüüsides kõrvalekalded veres, kilpnäärmetalitluse vähenemine, mis võib põhjustada väsimus- või masendustunnet, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid,

- soov või katse ennast vigastada, agressiivne käitumine, ärrituvus, viha, meeleolumuutused, närvilisus või rahutus, depressioon, ärevustunne, uinumisraskused või unetus, emotsionaalne ebastabiilsus, halb une kvaliteet, unisus, tähelepanuhäired,
- maitsetundlikkuse muutused, kõhulahtisus, seedehäired, valu suus,
- minestamine, palpitatsioon (südamepekslemine), kiire südametegevus, õhetus, ninaverejooks;
- haavandid suus, huulte ketendus ja lõhed suunurkades, lööve, nahapunetus, sügelus, ekseem (põletikuline punetav sügelev ja kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne,
- seljavalu, lihas- ja luuvalu, jäsemevalu, kuivus, valu, lööve, ärritus või sügelus süstekohal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- valulik või raskendatud urineerimine, sage urineerimine, liigse valgu esinemine uriinis, valulikud menstruatsioonid,
- sügelev pärakupiirkond (naaskelsabad või solkmed), mao- ja soolelimaskestast põletik, igemepõletik, maksa suurenemine,
- ebanormaalne käitumine, emotsionaalsed häired, hirm, õudusunenäod, värinad, vähenenud puutetundlikkus, tuimuse või pakitsuse tunne, ühe või mitme närvi kulgu mööda kärguv valu, uimasus,
- silmalaugude sisemist pinda vooderdava limaskestast veritsus, silmade sügelus, silmade valu, nägemise hägustumine, valguse talumatus,
- madal vererõhk, kahvatus, ebamugavustunne ninas, vesine nohu, viiruse hingamine, hingamisraskused, valu või ebamugavustunne rinnus,
- naha punetus, -turse, -valu, võõtohatis, päikesevalguse suhtes tundlik nahk, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahavärvuse muutus, naha ketendus, lihaskoe lühenemine, lihastõmbelused, näo valu, sinikate teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Meeldetuletus täiskasvanud patsientidele, kellele on määratud see ravim kombinatsioonis botsepreviiri ja ribaviiriniiga: palun lugege nende pakendi infolehe lõiku „Võimalikud kõrvaltoimed“.

5. Kuidas ViraferonPeg'i salitada

Hoidke seda ravimit lasteleest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Kasutage valmislahus (lahus, mille valmistasite süstevee lisamisega ViraferonPeg'i pulbrile) otsekohe või 24 tunni jooksul, kui kasutamiskvalm lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pulbri juures värvi muutust. Pulber peab olema valge.

Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse või tahkete tükikeste olemasolu korral mitte kasutada. ViraferonPeg'i viaalid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Igasugune allesjäänud materjal tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ViraferonPeg sisaldab

- Toimeaine on alfa-2b-peginterferoon.

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 50 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 80 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 100 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 120 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga viaal 150 mikrogrammi/0,5 ml alfa-2b-peginterferooni.

- Teised koostisosad on:

Pulber: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba); kahealuseline naatriumfosfaat; sahharoos ja polüsorbaat 80.

Lahusti: süstevesi.

Kuidas ViraferonPeg välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on süstelahuse pulber ja lahusti (vedelik).

Valge pulber paikneb 2 ml klaasviaalis ja selge ning värvitu lahusti 2 ml klaasampullis.

ViraferonPeg on saadaval järgmistes pakendites:

- 1 viaal süstelahuse pulbriga ja 1 ampull süstelahuse lahustiga;
- 1 viaal süstelahuse pulbriga, 1 ampull süstelahuse lahustiga, 1 süstal, 2 süstlanõela ja 1 puhastustampoon;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga ja 4 ampulli süstelahuse lahustiga;
- 4 viaali süstelahuse pulbriga, 4 ampulli süstelahuse lahustiga, 4 süstalt, 8 süstlanõela ja 4 puhastustampooni;
- 6 viaali süstelahuse pulbriga ja 6 ampulli süstelahuse lahustiga;
- 12 viaali süstelahuse pulbriga, 12 ampulli süstelahuselahustiga, 12 süstalt, 24 süstlanõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 91 91 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 800714433 (+356 99917558)
malta_msd@merck.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 63
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 570 0488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Kuidas ViraferonPeg'i endale süstida?

Teie tervishoiuteenuse osutaja õpetab teid, kuidas endale seda ravimit süstida. Ärge üritage end süstida enne, kui olete täiesti kindel, et olete endale süstimise protseduurist ja nõuetest aru saanud. Alljärgnevates juhistes on selgitatud, kuidas seda ravimit endale süstida. Palun lugege instruksiooni tähelepanelikult ja järgige seda samm-sammult.

Ettevalmistamine

Enne alustamist pange valmis vajaminevad asjad:

- viaal ViraferonPeg'i süstelahuse pulbriga;
- ampull süsteveega, lahustiga ViraferonPeg'i süsti valmistamiseks;
- 1 ml süstal;
- pikk süstlanõel (nt 0,8 x 40 mm [suurus 21]) süstevee lisamiseks viaalis olevale ViraferonPeg'i pulbrile;
- lühike süstlanõel (nt 0,3 x 13 mm [suurus 30]) nahaaluseks süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolikalt käed.

Lahuse valmistamine ViraferonPeg'i pulbrist

Enne lahuse valmistamist võib see ravim olla kas valge tabletikujuline, ühe või mitmes tükis olev tahke aine või valge pulber.

Kui kogu lahusti on segatud kogu selle ravimi pulbriga, on lahuse kontsentratsioon teie annuse väljamõõtmiseks õige (st 0,5 ml-s sisaldub pakendil märgitud kogus).

ViraferonPeg'i süstelahuse valmistamise, annuse mõõtmise ja süstimise käigus läheb väike hulk vedelikku kaduma. Sellepärast on igas viaalis veidi rohkem lahustit ja ViraferonPeg'i pulbrit, tagamaks ViraferonPeg'i süstelahuse pakendil märgitud annuse kättesaamine 0,5 ml-ga.

- Eemaldage ViraferonPeg'i viaalilt kaitsekork.
- Puhastage ravimipudeli kummist ots puhastustampooniga. Tampooni võite alles hoida süstimise jaoks, et puhastada süstitavat naha pinda.
- Eemaldage süstal ümbrisest, kuid **ärge puudutage süstla otsa**.
- Võtke pikk süstlanõel ja asetage see kindlalt süstla otsa.
- Eemaldage nõelakaitse, hoides süstla koos nõelaga käes ja hoidudes puudutamast nõelaotsa.
- Koputage kergelt lahustit sisaldava ampulli otsale, veendumaks, et kogu vedelik on ampulli põhjas.
- Murdke ära lahustit sisaldava ampulli ots.
- Sisestage nõel ampulli ja tõmmake kogu ampullis olev lahusti süstlasse.
- Seejärel sisestage nõel läbi ViraferonPeg'i viaali kummikorgi. Asetage nõelaots kergelt vastu viaali klaasleena, puudutamata sealjuures kätega viaali puhastatud korki.
- Süstige lahust AEGLASLT viaali, suunates vedelikujoa vastu selle klaasist seina. Ärge suunake liiga otse valgele tahkele ainele või pulbrile ega süstige vedelikku kiiresti, kuna siis tekib rohkem mulle. Lahus võib mõne minuti vältel näida hägune või vahutav. See on ootuspärane ja selle pärast ei pea muretsema.
- Kogu valge pulbri lahustamiseks liigutage ViraferonPeg'i viaali kergete pöörlevate liigutustega, pannes süstlanõela ja selle küljes oleva süstla seniks viaali.
- **Ärge raputage!** Pöörake viaal õrnalt põhi ülespoole, kuni kogu viaali põhjas olev pulber on lahustunud.
- Kogu sisu peaks nüüd olema täielikult lahustunud.
- Pöörake viaal õiget pidi ja laske õhumullidel, kui neid on, lahuse pinnale tõusta. Kui kõik õhumullid on lahuse pinnale tõusnud, peab lahus olema selge, väikeste ringitaoliselt kogunenud mullikestega pinnal. Saadud lahus kasutage ära viivitamatult. Kui te ei saa lahust kohe kasutada, võite seda hoida külmkapis kuni 24 tundi.

ViraferonPeg'i annuse väljamõõtmine valmis süstelahusest

Pöörake viaal koos süstlaga käes tagurpidi. Veenduge, et nõelaots asetseb ViraferonPeg'i valmislahuses. Teie teine käsi jääb vabaks, et liigutada kolbi. Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi ja tõmmake süstlasse pisut rohkem lahust kui annus, mis arst teile kirjutas.

Hoidke süstalt koos nõelaga viaalis püstises asendis, nõel ülespoole. Eemaldage süstal pika nõela otsast, jätke nõel ravimipudelisse ja ärge puudutage süstlaotsa. Võtke lühike nõel ja asetage see kindlalt süstlale. Eemaldage süstlanõelalt nõelakaitse ja kontrollige, et süstlas ei oleks õhumulle. Kui te märkate õhumulle, tõmmake süstlakolbi veidi tagasi; koputage kergelt vastu süstalt, nõel ülespoole, kuni õhumullid kaovad. Nüüd suruge kolb aeglaselt asendisse, mis näitab teile määratud annust. Pange nõelakaitse tagasi nõela otsa ja asetage süstal koos nõelaga lamedale pinnale.

Veenduge, et lahus on toasoe (kuni 25 °C). Kui lahus on külm, soojendage süstalt peopesade vahel. Enne manustamist kontrollige valmislahust visuaalselt: ärge kasutage, kui märkate värvimuutust (muutust võrreldes lahuse algse värviga) või nähtavaid kübemeid. Nüüd olete valmis annust süstima.

Lahuse süstimine

Valige süstekoht välja. Parimad süstimiskohad on koed, millel on naha ja lihaste vahel rasvkoe kiht. Need on reis, õlavarre väliskül (sellesse kohta süsti tegemiseks võib teil vaja minna teise inimese abi) ja kõht (välja arvatud naba või taljejoon). Kui olete eriti kõhn, kasutage süstimiseks ainult reit või õlavarre välimist külge.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk kohas, kuhu kavatsete süstida. Oodake, kuni piirkond kuivab. Eemaldage nõelakaitse. Ühe käega pigistage nahavolt sõrmede vahele. Teise käega hoidke süstalt nagu sullepead. Suruge nõel nahavolti umbes 45° nurga all. Pärast seda, kui nõel on sisestatud, eemaldage käsi nahavoldilt ja kasutage seda süstlakorpuse hoidmiseks. Tõmmake kolbi väga ettevaatlikult ühe käega tagasi. Kui süstlasse tungib veri, on nõel sattunud veresoonda. Ärge sellesse kohta süstige; tõmmake nõel välja ja korrake protseduuri. Süstige lahus koosseisainetades kergelt kolvile, kuni see on jõudnud lõppu välja.

Tõmmake nõel nahast otse välja. Vajadusel vajutage süstekohta mõneks sekundiks väikese sideme või steriilse marli abil kinni. Hoiduge süstekohta masseerimast. Kui esineb verejooks, katke see plaastriga kinni.

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal, ampull ja süstlematerjalid tuleb kasutuselt kõrvaldada. Visake süstal ja nõel minema ohutult suletud pakendis.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis
Alfa-2b-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ViraferonPeg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ViraferonPeg'i kasutamist
3. Kuidas ViraferonPeg'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ViraferonPeg'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ViraferonPeg ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi toimeaine on interferoonideks kuuluv ravimiklassi kuuluv valk nimega alfa-2b-peginterferoon. Interferoone toodab teie keha immuunsüsteem, võitlemaks infektsioonide ja raskete haiguste vastu. Seda ravimit süstitakse teie kehasse, et see töötaks koos teie immuunsüsteemiga. Seda ravimit kasutatakse maksa viirusnakkuse – kroonilise hepatiit C – raviks.

Täiskasvanud

Selle ravimi, ribaviiri ja botsepreviini kombinatsiooni soovitatakse kasutada teatud tüüpi kroonilise C-viirushepatiidi nakkuse (nimetatakse ka HCV nakkuseks) korral 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Seda võib kasutada täiskasvanutel, kellel ei ole eelnevalt ravitud C-viirushepatiiti või kes on eelnevalt kasutanud ravimeid nimega interferoonid ja pegüleeritud interferoonid.

Selle ravimi ja ribaviiri kombinatsiooni soovitatakse 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele, keda varem nende ravimitega ravitud ei ole. See hõlmab ka täiskasvanuid, kellel on kliiniliselt stabiilne HIV nakkus (inimese immuunpuudulikkuse viirus). Kombinatsiooni võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kellel ravi mõne alfainterferooni või alfapeginterferooniga kombinatsioonis ribaviiriga või ainult alfainterferooniga on juba ebaõnnestunud.

Kui teil on mõni haigus, mis muudab ribaviiri kasutamise ohtlikuks, või kui teil juba on selle kasutamisel probleeme esinenud, määrab teie arst teile tõenäoliselt ainult seda ravimit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis ribaviiriga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes varem kroonilise hepatiit C ravi ei ole saanud.

2. Mida on vaja teada enne ViraferonPeg'i kasutamist

Ärge kasutage ViraferonPeg'i

Informeerige oma arsti enne ravi alustamist, kui teie või teie eestkostel olev laps:

- olete alfa-2b-peginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- olete **allergiline** mõne interferooni suhtes.
- olete kogenud tõsiseid **probleeme südamega**.
- põete **südamehaigust**, mis ei ole viimase 6 kuu jooksul hästi ravile allunud.
- põete mõnda rasket haigusseisundit, mis teeb teid väga nõrgaks.
- põete autoimmuunset hepatiiti või mõnda muud **immuunsüsteemi häiret**.
- võtate mõnda immuunsüsteemi pärssivat (nõrgestavat) ravimit.
- põete kaugelearenenud ravile allumatut **maksahaigust** (v.a hepatiit C).
- põete **kilpnäärmehaigust**, mis ei allu hästi ravile.
- põete **epilepsiat** – haigusseisund, mis põhjustab krampe (haigushooge, atakke).
- olete **telbivudiini** ravil (vt lõik "Muud ravimid ja ViraferonPeg").

Te **ei tohi kasutada** ViraferonPeg'i, kui mõni ülalnimetatud seisunditest kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse korral.

Peale selle **ei tohi** lapsed ja noorukid seda ravimit **kasutada**, kui neil on esinenud **tõsiseid närvisüsteemi- või vaimse tervise probleeme**, näiteks **rasket depressiooni** või **enesetapumõtteid**.

Pidage meeles: palun lugege ka **ribaviriini** ja **botsepreviiri** pakendi infolehe lõiku „Ärge võtke“ enne, kui kasutate neid kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Raske allergilise reaktsiooni korral (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgeslööve) pöörduge viivitamatult arsti poole.

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil või teie eestkostel oleval lapsel:

- on esinenud mõni raske **närvisüsteemi- või vaimse tervise häire** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või narkootikume). Selle ravimi kasutamine ei ole lubatud lastel ja noorukitel, kellel on praegu või on esinenud mõni tõsine psühhiaatiline haigus (vt ülaltoodud lõik „Ärge kasutage ViraferonPeg'i“).
- ravitakse **vaimuhaigust** või on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh **depressiooni** (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või **suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- on kunagi olnud **südameinfarkt** või **muu probleem südamega**.
- on **neeruhaigus**. Teie arst võib teile välja kirjutada tavalisest madalama annuse ning jälgida ravi vältel regulaarselt teie neerude verenäitajaid. Kui kasutate seda ravimit koos ribaviriiniga, peaks arst teile või teie eestkostel olevat last tähelepanelikumalt jälgima vere punaliblede arvu languse suhte.
- on **siirtoos** või muud **maksaprobleemid** (v.a hepatiit C).
- tekkivad **külmetuse** või mõne muu hingamisteede nakkusega seotud nähud nagu **palavik, köha** või **hingamisraskused**.
- on **diabeet** või **kõrge vererõhk**, võib raviarst paluda teil või teie eestkostel oleval lapsel silmi kontrollida.
- on olnud mõni tõsine **hingamist** või **verd mõjutav haigus**.
- on kahjustused nahal, **psoriaas** või **sarkoidoos**, mis võib selle ravimi kasutamise ajal süveneda.
- on kavatsus **rasestuda**, siis arutage seda oma raviarstiga enne selle ravimi kasutamist.
- on **siirdatud mõni organ**, kas neer või maks; interferoonravi võib suurendada äratõukereaktsiooni riski. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.
- kui te saate samaaegselt **HIV-vastast ravi** (vt lõik „Muud ravimid ja ViraferonPeg“).
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Hammaste ja suuga seotud probleeme on teatatud patsientidel, kes on saanud seda ravimit koos ribaviriiniga. Teil võib tekkida **igemehaigus**, mis võib viia hammaste väljalangemiseni. Teil võib tekkida **suukuivus** või **oksendamise**, kusjuures mõlemad võivad teie hambaid kahjustada. Oluline on oma hambaid kaks korda päevas põhjalikult harjata, pärast oksendamist suud hoolikalt loputada ja korrapäraselt hambaarsti juures kontrollis käia.

Ravi jooksul võib mõnedel patsientidel esineda **probleeme silmadega** või harvadel juhtudel nägemiskaotust. Enne ravi alustamist peab teie arst teie silmi kontrollima. Nägemisteravuse muutused peate oma arsti informeerima ning viivitamatult silmi igakülselt kontrollida laskma. Kui teil on mõni haigus, mis võib põhjustada täiendavaid silmaprobleeme (nt suhkurtõbi või kõrge vererõhk), peaksite ravi jooksul regulaarselt käima silmi kontrollimas. Kui teie silmaprobleem muutub tõsisemaks või teil tekib uusi probleeme silmadega, siis teie ravi katkestatakse.

Ravi ajal ViraferonPeg'iga võib teie raviarst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

Arst kontrollib teie verd enne ravi alustamist ja ravi jooksul, tagamaks, et ravi, mida saate, on ohutu ja tõhus.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada alla 3-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja ViraferonPeg

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie lastel olev laps:

- kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid või vitamiine/toidulisandeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- olete nakatunud nii **inimese immuunpuudulikkuse viiruse** (olete HIV-positiivne) kui ka **C-hepatiidi viirusega** (HCV) ning saate ravi HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga – [nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)] ja/või kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi (**HAART**)). Teie arst jälgib teid nende seisundite märkide ja sümptomite osas.
 - Selle ravimi võtmine kombinatsioonis ribaviriini ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, valgeliblede ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus). Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel, kes saavad HAART-ravi, võib olla suurem risk maksafunktsiooni halvenemiseks, mistõttu ainult selle ravimi või selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooni lisamine raviskeemi võib seda riski suurendada.
 - **Zidovudiini** või **stavudiini** puhul ei ole kindel, kas ribaviriin muudab nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole süvenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas ribaviriinravi on vaja muuta või mitte. Lisaks võib patsientidel, kes saavad selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonravi ja **zidovudiini**, esineda suurenenud oht aneemia (punaste vereliblede vähesus) tekkeks. Seetõttu ei ole zidovudiini kasutamine koos selle ravimi ja ribaviriini kombinatsioonraviga soovitatav.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Muud ravimid“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

- võtate **telbivudiini**. Kui te võtate **telbivudiini** koos selle ravimiga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu ei tohi te seda ravimit samal ajal telbivudiiniga võtta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Uuringutes tiinete loomadega on interferoonid mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Selle ravimi toime rasedusele ei ole teada. Viljakas eas neiu või naised peavad ravi ajal selle ravimiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ribaviriin võib loodet väga raskelt kahjustada. Seetõttu peate nii teie kui teie partner vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- kui te olete ribaviriini võttev viljakas eas **neiu** või **naine**:

peab teil enne ravi alustamist, igakuiselt ravi jooksul ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu rasedustest olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete ribaviriini võttev **mees**:

ei tohi te olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 7-1 kuul pärast ravi lõppu. Teie või teie partner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ribaviriiniga ning 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Imetamine

Selle ravimi eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Seetõttu ei tohi te rinnalt imetada selle ravimi kasutamise ajal. Pidage oma arstiga nõu.

Pidage meeles: palun lugege **ribaviriini** pakendi infolehe lõiku „Rasedus ja imetamine“ enne, kui kasutate seda kombinatsioonis selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage ühtegi tööriista või masinat, kui tunnete end selle ravimi kasutamise ajal väsinuna, unisena või segaduses olevana.

ViraferonPeg sisaldab sahharoosi

See ravim sisaldab sahharoosi. Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,7 ml kohta, st on sisuliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas ViraferonPeg'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Üldine teave selle ravimi võtmise kohta

Teie arst on määranud selle ravimi õige annuse vastavalt teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaalule. Vajadusel võidakse annust ravi käigus muuta.

See ravim on ette nähtud nahaaluseks kasutamiseks. See tähendab, et ravim süstitakse lühikese nõela abil vahetult naha all asuvasse rasvkoesse. Kui te süstite endale ravimit ise, õpetatakse teile, kuidas süstimist ette valmistada ja süstida. **Selle infolehe lõpus on ära toodud üksikasjalikud juhised nahaaluseks manustamiseks (vt PAKENDI INFOLEHE LISA „Kuidas ViraferonPeg'i pen-süstlit kasutada”).**

Valmistage annus vahetult enne kavandatavat süstimist ja kasutage seda viivitusteta. Uurige valmistatud lahust enne kasutamist hoolikalt. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage lahust, kui selle värv on muutunud (algsega võrreldes teist värvi) või kui lahuses on osakeste tükke. Pärast endale süsti tegemist visake ViraferonPeg'i pen-süstel (CLEARCLICK (ingl), selge plõks) koos sellesse jäänud lahusega ära. Juhiseid äraviskamiseks vt lõik 5 „Kuidas ViraferonPeg'i säilitada”.

Süstige seda ravimit üks kord nädalas, kindlal nädalapäeval. Kindlal kellaajal ja nädalapäeval süstimine aitab teil ravimi manustamist meeles pidada.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Ärge ületage soovitatud annust. Kasutage ravimit nii kaua, kui on arsti poolt ette nähtud.

Kui teie arst kirjutab välja selle ravimi koos ribaviriini või ribaviriini ja botsepreviiriga, siis palun lugege ribaviriini ja botsepreviiri infolehti enne kombinatsioonravi alustamist.

Kasutamine täiskasvanutel – ViraferonPeg kombinatsioonravis

Kui seda ravimit võetakse koos ribaviriini kapslitega, siis tavaline annus on 1,5 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt neerufunktsioonist teie raviannus olla väiksem.

Kasutamine täiskasvanutel – ainult ViraferonPeg

Kui kasutatakse ainult seda ravimit, siis tavaliselt annuses 0,5 või 1,0 mikrogrammi kilogrammi kehakaalu kohta üks kord nädalas 6 kuu kuni 1 aasta jooksul. Kui teil esineb neeruhaigus, võib sõltuvalt teie neerufunktsioonist teie raviannus olla madalam. Teie arst määrab teile sobiva annuse.

Kasutamine 3-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel

ViraferonPeg'i antakse kombinatsioonis ribaviriiniga. ViraferonPeg'i annus määratakse kehapikkust ja -kaalu arvestava arvutuse alusel. Teie arst määrab teile või teie eestkostel olevale lapsele sobiva annuse. Ravi kestus on kuni 1 aasta, sõltuvalt arsti otsusest teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kõik patsiendid

Kui te süstite seda ravimit endale ise, veenduge, et teie välja kirjutatud annus on kasutatava ravimi pakendil selgelt ära toodud.

Kui te kasutate ViraferonPeg'i rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või mõnda teist tervishoiutöötajat või teie eestkostel oleva lapse arsti või muud tervishoiutöötajat.

Kui te unustate ViraferonPeg'i võtta

Võtke/manustage selle ravimi annus niipea, kui see meelde tuleb, kuid ainult, kui unustatud annuse pidi võtma 1–2 päeva tagasi. Kui on juba peaaegu teie järgmise süsti aeg, ärge võtke kahekordset annust unustatud annuse korvamiseks, vaid jätkake oma ravi nagu tavaliselt.

Kui te olete ebakindel, võtke ühendust oma arsti või apteekriga või teie eestkostel oleva lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi esineda, võib nende ilmnemisel osutuda vajalikuks arstiabi. Kui seda ravimit kasutatakse üksi, on mõne nimetatud kõrvaltoime esinemine vähem tõenäoline ning mõnda ei ole üldse täheldatud.

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem:

Mõnel inimesel tekib seda ravimit üksi või ribaviriiniga kombineeritult kasutades depressioon ja mõnel juhul on tekkinud teiste inimeste elu ohustamise mõtteid, enesetapumõtteid või agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Pöörduge koheselt arsti poole, kui te märkate, et olete depressioonis või teil on enesetapumõtted või muutusi käitumises. Paluge oma pereliikmetel või lähedastel aidata teil märgata depressiooni või muutunud käitumise ilminguid.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad selle ravimi ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate neil mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui lapsel tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel selle ravimi ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 1...5,5 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Informeerige otsekohe oma arsti, kui ravi jooksul märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingamisraskused (sh hingeldus),
- masendustunne,
- unehäired, mõtlemis- või keskendumishäired, pearinglus,
- tugev kõhuvalu või -krambid,
- palavik või külmavärinad, mis algavad mõnenädalase ravi järel,
- valulikud või põletikulised lihased (mõnikord raskekujuliselt).

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- valu rinnus, südame rütmihäired,
- meeltesegadus,
- raskused erksana püsimisel, tuimus- või pakitsustunne,
- valu alaseljas või küljes, raskused urineerimisel või kusipeetus,
- probleemid silmade, nägemise või kuulmisega,
- raskekujuline või valulik naha- või limaskestade punetus,
- raskekujuline nina-, igemete või muust kehast lahtuv verejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- soov ennast vigastada,
- hallutsinatsioonid.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- krambid („atakk“),
- veri või hüübed väljaheites või must, tõrvasarnane väljaheide).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- soov teisi vigastada.

Teisteks kõrvaltoimeteks, millest on teatatud **täiskasvanutel** on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- hingeldus (depressioon), ärrituvus, uinumisraskused või unetus, ärevustunne või närvilisus, keskendumisraskused, meeleolukõikumised,
- peavalu, pearinglus, väsimustunne, vappekülm, palavik, gripitaolised haigusnähud, viirusinfektsioon, nõrkus,
- hingamisraskused, neelupõletik (kurguvalu), köha,
- kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, isupuudus, kaalukaotus, suukuivus,
- juuste väljalangemine, sügelus, nahakuivus, ärritus või punetus (ja harva nahakahjustus) süstekohal,
- vere punaliblede arvu langus (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), teatud tüüpi vere valgeliblede vähenemine (mis muudab teid erinevatele nakkustele vastuvõtlikumaks),
- valu liigestes ja lihastes, lihas- ja luuvalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- vere hüübimist põhjustavate vereliistakuteks nimetatavate rakkude vähenemine, mis võib põhjustada verevalumite kerget tekkimist ja iseeneslikke veritsusi, kusihaiguste liig veres (nagu podagra korral), madal kaltsiumitase veres;
- kilpnäärmehormoonide vähenemine (mis võib põhjustada väsimust või masendust, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid), kilpnäärmehormoonide suurenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatalumatust ja liigset higistamist, kaalulangust, südamepekslemist, värisemist), näärmete turse (lümfisõlmede turse), janu;
- käitumise muutumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), ärrituvus, närvilisus, unisus, unehäired, ebaharilikud unenäod, huvi puudumine tegevuste vastu, huvi puudumine seksi vastu, erektsioonihäired, isu suurenemine, segasus, käte värisemine, hallutsinatsioonid, koordinatsioon, peapööritus (vertiigo), tuimus, valu või pakitsustunne, suurenenud või vähenenud puutetundlikkus, lihaspinge, jäsemete valu, artriit, migreen, suurenenud higistamine, silmade valu või infektsioon, nägemise hägustumine, silmade kuivus või pisaravool, kummaline muutus/kuulmiskadu, kummaline kõrvus;
- põskkoopapõletik, hingamisteede infektsioonid, ninakinnisus või vesine nohu, kõhelahtisus, ninaverejooks, ohatis (herpesviirus), seen- või bakteriaalsed infektsioonid, kõrvapõletik/kõrvavalu;
- seenehaigused (maoärritus), kõrvetised, punetus või haavandid suus, põletav tunne keelel, punetavad või veritsevad igemed, kõhukinnisus, kõhugaasid (kõhupuhitus), väiskõhutunne, hemorroidid, valulik keel, maitsemuutused, probleemid hammastega, liigse vedelikukaotus kehast, maksa suurenemine;
- psoriaas, tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahapunetus või teised nahaprobleemid, näo turse, käte või jalgade turse, ekseem (põletikuline punetav sügelev kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne, nõgeslööve, ebanormaalne juuksestruktuur, küünte kahjustused, süstekoha valulikkus;
- rasked, ebaregulaarsed või puuduvad menstruatsioonid, ebanormaalselt vererohked ja pikaajalised menstruatsioonid, munasarja- või suprapuuvõõrprobleemid, rinnavalgu, seksuaalprobleemid, eesnäärmeärritus, suurenenud urineerimistunne;
- valu rinnus, valu paremal küljel roiete ümber, nälja enesetunne, madal või kõrge vererõhk, nõrkustunne, õhetus, palpatsioon (südamerõkslemine), kiire südametegevus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- enesetapp, enesetapukatse, enesetapu ohustamise mõtted, paanikahoog, luulud, hallutsinatsioonid,
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes, südameinfarkt, kõhunäärmepõletik, luuvalu ja suhkurtõbi,
- nn „cotton wool“-tüüpi nägud (valged ladestused võrkkestal).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- diabeetiline ketoatsidoos (erakorraline meditsiiniline seisund, mis on tingitud ketokehade kogunemisest veres kontrolli alt väljunud suhkurtõve tõttu),
- krambid ja bipolaarne häire (meeleoluhäire, mida iseloomustavad vahelduvad kurvameelsuse ja erutuse episoodid),
- silma probleemid, sealhulgas nägemisteravuse muutused, võrkkestakahjustused, võrkkestaarteri ummistumine, nägemisnärv põletik, silma turse,
- südame paispuudulikkus, südame rütmihäired, perikardiit (südamepaunapõletik), lihaskoe ja perifeersete närvide põletik ja degeneratsioon, neeruprobleemid, sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalukaotus, liigse valu ja turse, nahakolded ja näärmete turse).

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000st):

- aplastiline aneemia, insult (ajuveresoonkonna sündmused), toksiline epidermaalne nekrolüüs/Stevensi-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (spekter erineva raskusastmega, sealhulgas surmaga lõppevaid lööbeid, millega võivad seostuda villid suus, ninas, silmades ja teistel limaskestadel ning kahjustatud naha irdumine).
- teadvusekaotust on alfainterferoonidega esinenud väga harva, peamiselt suurte annustega ravitud eakatel patsientidel.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- puhas punavere aplaasia (seisund, kus keha on lõpetanud punaste vereliblede tootmise või seda vähendanud). See põhjustab rasket aneemiat (kehvveresust), mille sümptomiteks võivad muuhulgas olla ebaharilik väsimus ja energiapuudus,
- näonärvihälvatus (ühe näo poole nõrkus ja allavajumine), rasked allergilised reaktsioonid, näiteks angioödeem (allergiline nahahaigus, mida iseloomustab nahka ja nahaaluskoe kihte, limaskesti ja mõnikord siseelundeid hõlmav koldeline turse), maania (liigne või põhjendamatu entusiasm), perikardiefusioon (vedeliku kogunemine perikardi (südamepauna) ja südame vahele), Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline haigus, mis kahjustab silmi, nahka ja kõrvade, pea- ja seljaaju membraane), keele värvuse muutus,
- mõtted teiste elu ohustamise kohta,
- kopsufibroos (kopsude armistumine),
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) tõttu patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast ViraferonPeg'i ravi alustamist.
- B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Kui olete **HCV ja HIV samaaegse infektsiooniga täiskasvanud patsient, kes saab HAART-ravi**, võib selle ravimi ja ribaviriini lisamine teil suurendada laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja vere kõrvalekallete (hapnikku kandvate vere punaliblede, teatud valgeliblede, mis võitlevad infektsioonide vastu, ja vereliistakute, mis võimaldavad verel hüübida arvu languse) kujunemise riski.

Järgnevad kõrvaltoimed (mida ei ole ülalpool loetletud) on esinenud selle ravimi ja ribaviriini kapslite kombinatsiooniga (täiskasvanud) HCV/HIV samaaegse infektsiooniga patsientidel, kes saavad HAART-ravi:

- suuõõne kandidiaas (suusoor),
- defektne rasvade ainevahetus,
- CD4-lümfotsüütide vähenemine
- isu vähenemine,
- seljavalu,
- hepatiit,
- jäsemevalu,
- mitmesugused vereanalüüsides kõrvalekalded.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevad kõrvaltoimed on ilmnunud **lastel ja noorukitel**:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- söögiisu vähenemine, pearinglus, peavalu, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu,
- luust väljalangemine, nahakuivus, valu liigestes ja lihastes, süstekoha punetus,
- ärrituvuse tunne, väsimustunne, halb enesetunne, valu, külmavärinad, palavik, gripilaadsed sümptomid, nõrkus, kasvukiiruse vähenemine (eakohases pikkuses ja kaalus), vere punaliblede vähenemine, mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- seeninfektsioon, külmetushaigused, ohatis, neelupõletik (kurguvalu), põskkoopapõletik, kõrvapõletik, kõha, kurguvalu, külmatunne, silmavalu,
- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist võimaldavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada sinikate kergelt tekkimist või iseeneslikke veritsusi, näärmete turse (lümfisõlmede turse), kilpnäärmeanalüüsides kõrvalekalded veres, kilpnäärmetalitluse vähenemine, mis võib põhjustada väsimus- või masendustunnet, suurendada teie tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid,

- soov või katse ennast vigastada, agressiivne käitumine, ärrituvus, viha, meeleolumuutused, närvilisus või rahutus, depressioon, ärevustunne, uinumisraskused või unetus, emotsionaalne ebastabiilsus, halb une kvaliteet, unisus, tähelepanuhäired,
- maitsetundlikkuse muutused, kõhulahtisus, seedehäired, valu suus,
- minestamine, palpitatsioon (südamepekslemine), kiire südametegevus, õhetus, ninaverejooks;
- haavandid suus, huulte ketendus ja lõhed suunurkades, lööve, nahapunetus, sügelus, ekseem (põletikuline punetav sügelev ja kuiv nahk koos võimalike leemendavate kolletega), akne,
- seljavalu, lihas- ja luuvalu, jäsemevalu, kuivus, valu, lööve, ärritus või sügelus süstekohal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- valulik või raskendatud urineerimine, sage urineerimine, liigse valgu esinemine uriinis, valulikud menstruatsioonid,
- sügelev pärakupiirkond (naaskelsabad või solkmed), mao- ja soolelimaskestast põletik, igemepõletik, maksa suurenemine,
- ebanormaalne käitumine, emotsionaalsed häired, hirm, õudusunenäod, värinad, vähenenud puutetundlikkus, tuimuse või pakitsuse tunne, ühe või mitme närvi kulgu mööda kärguv valu, uimasus,
- silmalaugude sisemist pinda vooderdava limaskestast veritsus, silmade sügelus, silmade valu, nägemise hägustumine, valguse talumatus,
- madal vererõhk, kahvatus, ebamugavustunne ninas, vesine nohu, viiruse hingamine, hingamisraskused, valu või ebamugavustunne rinnus,
- naha punetus, -turse, -valu, võõtohatis, päikesevalguse suhtes tundlik nahk, nahapinnast kõrgemate laiguliste kolletega lööve, nahavärvuse muutus, naha ketendus, lihaskoe lühenemine, lihastõmbelused, näo valu, sinikate teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Meeldetuletus täiskasvanud patsientidele, kellele on määratud see ravim kombinatsioonis botsepreviiri ja ribaviiriniiga: palun lugege nende pakendi infolehe lõiku „Võimalikud kõrvaltoimed“.

5. Kuidas ViraferonPeg'i salilitada

Hoidke seda ravimit lasteleest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kasutage valmislahus (lahus, mille pulbri ja vedeliku segamisega pen-süstlis valmistasite) otsekohe ära või 24 tunni jooksul, kui kasutamiselahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate pulbri juures värvi muutust. Pulber peab olema valge.

Valmislahus peab olema selge ja värvitu. Värvimuutuse või tahkete tükikeste olemasolu korral mitte kasutada. Pärast annuse manustamist tuleb ViraferonPeg'i pen-süstel (CLEARCLICK) ja kogu selles olemasjäänud lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ViraferonPeg sisaldab

- Toimeaine on alfa-2b-peginterferoon.

ViraferonPeg 50 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 50 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

ViraferonPeg 80 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 80 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

ViraferonPeg 100 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 100 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

ViraferonPeg 120 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 120 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

ViraferonPeg 150 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni.

Pärast nõuetekohast lahustamist sisaldab iga pen-süstel 150 mikrogrammi alfa-2b-peginterferooni 0,5 ml lahuses.

- Teised koostisosad on:

Pulber: kahealuseline naatriumfosfaat (veevaba), ühealuseline naatriumfosfaat, sahharoos ja polüsorbaat 80.

Lahusti: süstevesi.

Kuidas ViraferonPeg välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on süstelahuse pulber ja lahusti (vedelik) pen-süstlis (CLEARCLICK).

Valge pulber ja selge ning värvitu lahusti paiknevad mõlemad ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstli kahekambrihes kolbampullis.

ViraferonPeg on saadaval järgmistes pakendites:

- 1 pen-süstel süstelahuse pulbri ja lahustiga,
1 nõel (surudes kinnitav nõel),
2 puhastustampooni;
- 4 pen-süstlit süstelahuse pulbri ja lahustiga,
4 nõela (surudes kinnitav nõel),
8 puhastustampooni;
- 12 pen-süstlit süstelahuse pulbri ja lahustiga,
12 nõela (surudes kinnitav nõel),
24 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD AΦ.B.E.E.
Tlf: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

clic@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 2900

msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

med.cinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

LISA PAKENDI INFOLEHELE

Kuidas ViraferonPeg'i pen-süstlit kasutada

Järgnevad juhised selgitavad, kuidas kasutada pen-süstlit iseenda süstimiseks. Palun lugege juhiseid hoolikalt ning järgige neid samm-sammult. Teie tervishoiutöötaja juhendab teid, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke ennast süstida enne, kui olete veendunud, et saite aru, kuidas kasutada pen-süstlit. Iga pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks.

Valmistumine

- Leidke hästivalgustatud puhas sile tööpind nt laud.
- Võtke külmkapist pen-süstel. Vaadake pakendile trükitud kuupäeva pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“, et veenduda kõlblikkusaaja mittemöödumises. Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega.
- Võtke pen-süstel karbist välja.
- Asetage pen-süstel siledale puhtale pinnale ja oodake kuni süstel soojeneb toatemperatuurile (kuid mitte rohkem kui 25 °C-ni). Sellele võib aega kuluda kuni 20 minutit.
- Peske oma käed korralikult seebi ja sooja veega. Hoidke oma tööala, oma käed ja süstekoht puhtad, et vähendada infektsiooni riski.

Teil läheb vaja järgmisi pakendisse lisatud vahendeid:

- pen-süstel (CLEARCLICK),
- nõel (surudes kinnitav nõel),
- 2 alkoholiga immutatud puhastustampooni.

Surudes
kinnitav
nõel



Aknake

Nõela
kaitsekate

Seadme
kere

Keeratav
ketas

1. Segamine

Hoidke pen-süstlit püsti keeratav ketas allpool.

- Keerake ketas number 1 peale (vt joonis 1). Te võite kuulda plõksu.



Joonis 1

- SEGAMISEKS ÄRGE RAPUTAGE. Segamiseks keerake pen-süstel kaks korda üsakesi pea alaspidi (vt joonis 2).



Joonis 2

- Vaadake aknakesest sisse. Enne kasutamist peab lühus olema läbipaistev ja värvitu. Esineda võib mõnesid mulle, kuid see on normaalne. Ärge kasutage seda, kui see on värvi muutnud või on näha osakesi.

2. Nõela kinnitamine

- Keerake ketas number 2 peale (vt joonis 3). Te võite kuulda plõksu.



Joonis 3

- Pühkige alkoholiga immutatud puhatustampooniga üle pen-süstli tipu, kuhu kinnitatakse nõel (vt joonis 4).



Joonis 4

- Eemaldage kollane paber nõela topsilt enne nõela (surudes kinnitatava nõela) kinnitamist pen-süstlile (vt joonis 5).



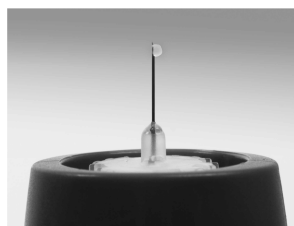
Joonis 5

- Hoidke pen-süstlit püstises asendis ja suruge nõel kindlalt alla (vt joonis 6). Te võite kuulda vaikset heli nõela alla vajutamisel.



Joonis 6

- Eemaldage nõela tops. Te võite näha nõelast nirisemas natuke vedelikku (vt joonis 7). See on normaalne.



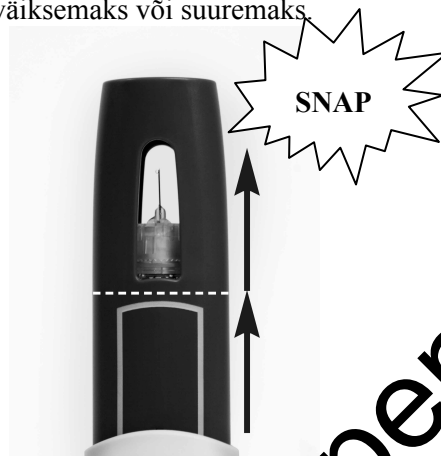
Joonis 7

3. Annuse valimine

- Keerake ketas **teile määratud annusele** (vt joonis 8). Te võite valimisel kuulda plõkse. Pange tähele! Valimisel nõela kaitsekate NAPSATAB ÜLES automaatselt (vt joonis 9). Enne süstimist võite valida mis tahes annuse vahel muutes seda väiksemaks või suuremaks.



Joonis 8



Joonis 9

Te olete valmis süstima

- Valige süstekoht oma kõhupiirkonda või reiele. Vältige oma nabapiirkonda ja vöökohta. Kui te olete väga kõhn, siis peate te süstimiseks kasutama ainult reit. Te peate iga kord ennast süstides kasutama erinevat süstekohta. Ärge süstige ViraferonPeg'i alale, kus nahk on ärritunud, punane, verevalumiga, põletikus või armiline, venitusarmidega või muudkui.
- Pühkige üle süstekoha uue alkoholiga immutatud puhastustampooniga. Laske nahal õhu käes kuivada.
- Pigistage süstiks puhastatud piirkonnas nahavõlt sõrmede vahele.
- Suruge pen-süstel vastu nahka nii nagu on näidatud joonisel 10. Kaitsekate liigub automaatselt tahapoole, et nõel saaks süstida ravimit.
- **Hoidke pen-süstlit naha vastas 15 sekundit.** Pange tähele! Sõltuvalt teie annusest plõksub pen-süstel kuni 10 sekundit. Täiendavad 5 sekundit tagavad annuse täieliku manustamise. Pange tähele! Kui pen-süstel võetakse nahalt ära, siis nõela kaitsekate lukustub omale kohale.



Joonis 10. Süst reide

Süsteematerjalide hävitamine

Pen-süstel, nõel ja kõik süsteematerjalid on ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb ära visata pärast süstimist. Visake kasutatud pen-süstel ära ohutult suletuna anumasse. Küsige tervishoiutöötajalt või apteekrilt sobivat anumad.

Ravimil on müügiluba lõppenud