

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 1 miljoona IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injetiopullo kuiva-ainetta sisältää 1 miljoona IU interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla.

Veteen sekoittamisen jälkeen 1 ml sisältää 1 miljoona IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe.

Kirkas ja väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuo-dot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuo-don ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Klinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päinvastaiseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 4.4. Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaivaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Albumiini-liuos, ihmisen.

Liuos: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttövalmis liuos: Suositellaan käytettävän välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan kuiva-aine voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen tai matkan vuoksi. Jos valmistetta ei sekoiteta käyttövalmiiksi tämän neljän viikon aikana, sitä ei saa panna takaisin jääkaappisäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 1 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä) ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Lisäksi 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe.
Pakkauskoot 1.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke- ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke- ja vahvuuden.

Viraferon injektio-kuiva-aineen sekoittaminen käyttövalmiiksi parenteraalista antoa varten: Viraferon on saatavilla injektio-kuiva-aineena vahvuuksina 1 miljoona IU/ml kerta-annoskäyttöön. Injektio-kuiva-aine sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektio-pulloon 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmiiksi sekoitettu liuos on isotoninen ja sopii parenteraaliseen käyttöön.

Sekoittamisen aikana tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia, jotta estetään mikrobikontaminaatio (katso pakkausseloste).

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan kuiva-ainepulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistellaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. Käyttövalmis liuos vedetään steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmiin injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/128/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 3 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injetiopullo kuiva-ainetta sisältää 3 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla.

Veteen sekoittamisen jälkeen 1 ml sisältää 3 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe.

Kirkas ja väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Klinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyyppissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmänsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriötä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvasteeseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty-suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaivaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfaasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoxiseseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolិតulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksat, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Albumiini-liuos, ihmisen.

Liuos: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttövalmis liuos: Suositellaan käytettävän välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan kuiva-aine voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen tai matkan vuoksi. Jos valmistetta ei sekoiteta käyttövalmiiksi tämän neljän viikon aikana, sitä ei saa panna takaisin jääkaappisäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 3 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Lisäksi 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe.
Pakkauskoko 1.

Ja

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 3 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Pakkauskoko 6.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke- ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke- ja vahvuuden.

Viraferon injektio-kuiva-aineen sekoittaminen käyttövalmiiksi parenteraalista antoa varten: Viraferon on saatavilla injektio-kuiva-aineena vahvuuksina 3 miljoonaa IU/ml kerta-annoskäyttöön. Injektio-kuiva-aine

sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektiopulloon 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmiiksi sekoitettu liuos on isotoninen ja sopii parenteraaliseen käyttöön.

Sekoittamisen aikana tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia, jotta estetään mikrobikontaminaatio (katso pakkausseloste).

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan kuiva-ainepulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistellaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Käyttövalmis liuos vedetään steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmiin injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 5 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injetiopullo kuiva-ainetta sisältää 5 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla.

Veteen sekoittamisen jälkeen 1 ml sisältää 5 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe.

Kirkas ja väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBsAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiiä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismit, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriötä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvasteeseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaivaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttävät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolិតulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysoireet, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Albumiini-liuos, ihmisen.

Liuos: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttövalmis liuos: Suositellaan käytettävän välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan kuiva-aine voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen tai matkan vuoksi. Jos valmistetta ei sekoiteta käyttövalmiiksi tämän neljän viikon aikana, sitä ei saa panna takaisin jääkaappisäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 5 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Lisäksi 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe.
Pakkauskoko 1.

Ja

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 5 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Pakkauskoko 6.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektio kuiva-aineen sekoittaminen käyttövalmiiksi parenteraalista antoa varten: Viraferon on saatavilla injektio kuiva-aineena vahvuuksina 5 miljoonaa IU/ml kerta-annoskäyttöön. Injektio kuiva-aine

sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektiopulloon 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmiiksi sekoitettu liuos on isotoninen ja sopii parenteraaliseen käyttöön.

Sekoittamisen aikana tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia, jotta estetään mikrobikontaminaatio (katso pakkausseloste).

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan kuiva-ainepulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistellaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Käyttövalmis liuos vedetään steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmiin injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla.

Veteen sekoittamisen jälkeen 1 ml sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe.

Kirkas ja väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Klinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriötä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvatsaiseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaistaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfaasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks.kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks.kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoxiseseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmistukseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyylejä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisaikat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Albumiini-liuos, ihmisen.

Liuos: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttövalmis liuos: Suositellaan käytettävän välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan kuiva-aine voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen tai matkan vuoksi. Jos valmistetta ei sekoiteta käyttövalmiiksi tämän neljän viikon aikana, sitä ei saa panna takaisin jääkaappisäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 10 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Lisäksi 1 injektio-ruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe.
Pakkauskoot 1 ja 10.

Ja

24 mg kuiva-ainetta (vastaten 10 MIU) injektio-pullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä)
ja 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ampullissa (tyypin I piilasia).
Pakkauskoko 6.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke- ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke- ja vahvuuden.

Viraferon injektio-kuiva-aineen sekoittaminen käyttövalmiiksi parenteraalista antoa varten: Viraferon on saatavilla injektio-kuiva-aineena vahvuuksina 10 miljoonaa IU/ml kerta-annoskäyttöön. Injektio-kuiva-aine sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektio-pulloon 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmiiksi sekoitettu liuos on isotoninen ja sopii parenteraaliseen käyttöön.

Sekoittamisen aikana tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia, jotta estetään mikrobikontaminaatio (katso pakkausseloste).

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan kuiva-ainepulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistellaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. Käyttövalmis liuos vedetään steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmiin injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo Viraferon injektionestettä sisältää 3 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkekuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkekuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyysoireita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitä, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoa lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismin, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä

palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänнос päänvastaan. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaistaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa)

tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen hättävien vaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Hättävien vaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut hättävät vaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Hättävät vaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Hättävät vaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävien vaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut hättävät vaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Hättävät vaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, uni- ja mielialahäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuu- ja hajuaistin muutokset Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen

Tuntematon:	iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinen:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta,

	nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen/Common:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen:	Pistokohdan kipu
Hyvin harvinainen:	Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoinen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritetty HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan injektioneste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml liuosta (vastaten 3 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoko 1.

Ja

0,5 ml liuosta (vastaten 3 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe.

Pakkauskoot 1, 6 ja 12.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektio pullosta.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteiden subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo Viraferon injektionestettä sisältää 5 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraalliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraalliliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyysoireita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitysoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoa lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismin, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä

palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänнос päänvastaan. Pitkäaikaisseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaisvaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa)

tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen hättävien vaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Hättävien vaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut hättävät vaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Hättävät vaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Hättävät vaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävien vaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut hättävät vaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Hättävät vaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, uni- ja mielialahäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen

Tuntematon:	iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinen:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta,

	nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen/Common:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen:	Pistokohdan kipu
Hyvin harvinainen:	Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoxiseseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysoireet, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyylejä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmis溶uiviljelmissä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoinen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan injektioneste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml liuosta (vastaten 5 MIU) injektioapullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoko 1.

Ja

0,5 ml liuosta (vastaten 5 MIU) injektioapullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe.

Pakkauskoot 1, 6 ja 12.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektio pullost.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteiden subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo Viraferon injektionestettä sisältää 10 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALT)-arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkekuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkekuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyysoireita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitä, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitysoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoa lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismin, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä

palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänнос päänvastaan. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaistaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kysymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks.kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa)

tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen hättävien vaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Hättävien vaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut hättävät vaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Hättävät vaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Hättävät vaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävien vaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut hättävät vaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Hättävät vaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, uni- ja mielialahäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen

Tuntematon:	iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinen:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta,

	nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen/Common:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen:	Pistokohdan kipu
Hyvin harvinainen:	Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoxiseseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysoireet, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyylejä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmis溶uiviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan injektioneste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta (vastaten 10 MIU) injeksiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimukia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoko 1.

Ja

1 ml liuosta (vastaten 10 MIU) injeksiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimukia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe.

Pakkauskoot 1, 6 ja 12.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injeksiopullost.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteiden subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 18 miljoonaa IU/3 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi moniannosinjektiopullo Viraferon injektionestettä sisältää 18 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 3 ml:ssa liuosta.

Yksi millilitra liuosta sisältää 6 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemudot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemudon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoja ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetöä, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismit, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvatsaiseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaistaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfaasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkkeitä ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensa on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensa on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmetä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttävät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyyssreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Ensimmäisen lävistyksen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 28 päivää 2°C – 8°C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C – 8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan injektioneste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

3 ml liuosta (vastaten 18 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimukia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoot 1, 2 ja 12.

Ja

3 ml liuosta (vastaten 18 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimukia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Lisäksi 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Pakkauskoot 1.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullosta.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi moniannosinjektiopullo Viraferon injektionestettä sisältää 25 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 2,5 ml:ssa liuosta.

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito

lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin klinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Klinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

Viraferon voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen

diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akuutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiiä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijainien avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijainien välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismit, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-

taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvatsaiseen. Pitkäaikaiseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaistaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteeseen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensa on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensa on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviiriin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen,

Hyvin harvinainen:	uneliaisuus, makuaistin muutokset
Tuntematon:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus
Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakramppit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	

Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	
YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus
Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombositopeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatuksia, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmis溶uiviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä ($6 \text{ miljoonaa IU/m}^2$ kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin $10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena

hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa

vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %-n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteen ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenvedo **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenvedo jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Ensimmäisen lävistyksen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 28 päivää 2°C – 8°C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C – 8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kestoaikanaan injektioneite voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml liuosta (vastaten 25 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoot 1, 2 ja 12.

Ja

2,5 ml liuosta (vastaten 25 MIU) injektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

Lisäksi 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Pakkauskoot 1.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullosta.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 18 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi sylinteriampulli sisältää 18 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 1,2 ml:ssa.

Yksi millilitra sisältää 15 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Kynästä saa sen sisältämän 18 miljoonaa IU:ta 1,5 - 6 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 1,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Moniannoskäyttöön tarkoitettuja valmistemuotoja tulee käyttää vain yhdellä potilaalla.

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittelyssä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kesto ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyyppissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita hättävaiikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon hättävaiikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniiaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä hättävaiikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen

hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkijain avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkijain välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeenisiin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne

on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvasteeseen. Pitkäaikaisseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaisvaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole

todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkkeitä ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisesta C-hepatiitista sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmiste aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriiniä ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§]	

Hyvin yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen
Yleinen:	Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Tuntematon:	Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrahasen häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	
Yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Hyvin harvinainen:	Niveltulehdus

	Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoxiseseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktatidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta ^s Kilpirauhasen liikatoiminta ^s , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia ^s , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne,

	ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan,

että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfositien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiookykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen.

Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (taulukko 3).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4	Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla	
	Tutkimus 1¹	Tutkimus 2²

	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteiden ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon

häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia häirtäviä vaikutuksia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenveto jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi q.s.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1,2 ml liuosta (vastaten 18 MIU) kynässä, johon kuuluu sylinteriampulli (tyypin I piilasia) suljettuna toisesta päästä korkilla (alumiinia), jossa on tiiviste (bromobutylikumia) ja toisesta päästä männällä (bromobutylikumia).

Lisäksi 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Pakkauskoot 1, 2 ja 8.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kynästä saa sen sisältämän 18 miljoonaa IU:ta 1,5 - 6 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 1,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektionesteen moniannoskynällä annostus tapahtuu ihon alle heti, kun injektioneula on kiinnitetty kynään ja tarvittava annos valittu.

Kynä tulee ottaa jääkaapista noin 30 minuuttia ennen annostusta, jotta injektioneste lämpenee huoneenlämpöiseksi (enintään 25°C).

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää. Jokainen pistos suoritetaan uudella injektioneulalla. Käytön jälkeen injektioneula hävitetään turvallisesti ja kynä laitetaan takaisin jääkaappiin. Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana. Pakkauksessa olevien neulojen ja puhdistuspyyhkeiden määrä on riittävä, kun Viraferon-kynää käytetään pienimmällä mitattavissa olevalla annoksella. Potilasta tulee neuvoa hävittämään viimeisen annoksen jälkeen jäljelle jääneet ylimääräiset neulat ja puhdistuspyyhkeet asianmukaisesti ja turvallisesti.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 30 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi sylinteriampulli sisältää 30 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 1,2 ml:ssa.

Yksi millilitra sisältää 25 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Kynästä saa sen sisältämän 30 miljoonaa IU:ta 2,5 - 10 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 2,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonneet alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Moniannoskäyttöön tarkoitettuja valmistemuotoja tulee käyttää vain yhdellä potilaalla.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kesto ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyyppissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaiikutukset: Vakavia keskushermostovaiikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita hättävaiikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon hättävaiikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniiaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä hättävaiikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen

hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkaineiden avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkaineiden välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeniin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne

on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvasteeseen. Pitkäaikaisseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaisvaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole

todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmistein aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriiniä ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysoireyhtymä mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§]	

Hyvin yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen
Yleinen:	Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Tuntematon:	Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrahasen häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	
Yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Hyvin harvinainen:	Niveltulehdus

	Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta ^s Kilpirauhasen liikatoiminta ^s , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia ^s , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne,

	ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaani alfainterferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan,

että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfositien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiookykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen.

Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (taulukko 3).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4	Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla	
	Tutkimus 1¹	Tutkimus 2²

	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteiden ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon

häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia häirtäpähtymisiä.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenveto jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi q.s.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1,2 ml liuosta (vastaten 30 MIU) kynässä, johon kuuluu sylinteriampulli (tyypin I piilasia) suljettuna toisesta päästä korkilla (alumiinia), jossa on tiiviste (bromobutylikumia) ja toisesta päästä männällä (bromobutylikumia).

Lisäksi 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Pakkauskoot 1, 2 ja 8.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kynästä saa sen sisältämän 30 miljoonaa IU:ta 2,5 - 10 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 2,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektionesteen moniannoskynällä annostus tapahtuu ihon alle heti, kun injektioneula on kiinnitetty kynään ja tarvittava annos valittu.

Kynä tulee ottaa jääkaapista noin 30 minuuttia ennen annostusta, jotta injektioneste lämpenee huoneenlämpöiseksi (enintään 25°C).

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää. Jokainen pistos suoritetaan uudella injektioneulalla. Käytön jälkeen injektioneula hävitetään turvallisesti ja kynä laitetaan takaisin jääkaappiin. Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana. Pakkauksessa olevien neulojen ja puhdistuspyyhkeiden määrä on riittävä, kun Viraferon-kynää käytetään pienimmällä mitattavissa olevalla annoksella. Potilasta tulee neuvoa hävittämään viimeisen annoksen jälkeen jäljelle jääneet ylimääräiset neulat ja puhdistuspyyhkeet asianmukaisesti ja turvallisesti.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 60 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi sylinteriampulli sisältää 60 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E.colin* kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 1,2 ml:ssa.

Yksi millilitra sisältää 50 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Kynästä saa sen sisältämän 60 miljoonaa IU:ta 5 - 20 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti: Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (HBV-DNA ja HBeAg havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuiset potilaat:

Viraferon on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja jotka ovat HCV-RNA- tai anti-HCV-positiivisia (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää Viraferonia tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Lapset ja nuoret:

Viraferon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaalle lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti huomioiden taudin pahenemista osoittavat merkit kuten maksan inflammaatio ja fibroosi sekä vastetta ennustavat tekijät, HCV:n genotyyppi ja virusmäärä. Hoidosta odotettavaa hyötyä tulee punnita kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla saatuihin turvallisuustietoihin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Moniannoskäyttöön tarkoitettuja valmistemuotoja tulee käyttää vain yhdellä potilaalla.

Kaikki lääkemuodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääkemuodon ja vahvuuden.

Jos Viraferon-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annostusta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on Viraferon-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti: Suositeltu annos on 5 - 10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4 – 6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittelyssä ei havaita paranemista 3-4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), Viraferon-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti: Viraferon annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Interferoni alfa-2b annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriini-kapseleiden tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriini-kapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvetoon).

Relapsipotilaat (aikuiset):

Viraferon annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa.

Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Aikuiset: Viraferonin teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Viraferonia tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

Viraferon yhdessä ribaviriinin kanssa:

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Viraferon yksinään:

Annettaessa Viraferonia yksinään optimaalista hoidon kesto ei ole vielä täysin määritetty. 12-18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä Viraferonilla vähintään 3-4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Lapset ja nuoret: Viraferonin tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Virologinen vaste määritetään havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon hoidon jälkeen. Näillä potilailla hoito tulee keskeyttää.

Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Virologinen vaste vuoden pituisen hoidon ja 6 kuukauden seurannan jälkeen oli 36 % genotyypissä 1 ja 81 % genotyypeissä 2/3/4.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos interferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilaat:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset: Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla Viraferon-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää Viraferon-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin Viraferonin annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Jos kohtalaisia tai vaikeita hättävaiikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa annostusta ja joissakin tapauksissa lopettaa Viraferon-lääkitys. Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa Viraferon-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä Viraferon-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava Viraferon-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon hättävaiikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Viraferonia tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai sokeritauti, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyttymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniiaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyviä hättävaiikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskä ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas Viraferon-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perinpohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden Viraferon-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. Viraferon-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten Viraferon-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Viraferonia saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen

hoitoon, mutta joissakin tapauksissa Viraferon-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassaolevaa prosiaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi Viraferonin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Viraferon-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevaa albumiinia, tulee harkita asianmukaisia rokotuksia (A- ja B-hepatiitti).

Tavanomaisia menetelmiä, joita käytetään estämään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä aiheutuvia tartuntoja, ovat luovuttajien valinta, yksittäisten verenluovutusten ja plasmapoolien seulonta erityisten infektiomerkkaineiden avulla sekä virusten inaktivoimiseen tai poistamiseen tarkoitettujen tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö. Tästäkään huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektiomerkkaineiden välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeniin.

Virustartuntoja ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean spesifikaatioiden mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Viraferonia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään yhteys potilaan ja tuote-erän välillä.

Krooninen C-hepatiitti:

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia: Viraferon-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismeja, jolla Viraferon saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen Viraferon-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne

on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Viraferon-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Lapset ja nuoret, Kilpirauhasen seuranta).

Lasten ja nuorten potilaiden valvontaa vaativat lisäksi seuraavat tilat

Kilpirauhasen seuranta: Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia saaneista lapsista TSH-arvo kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen Viraferon-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Viraferon-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Pituuskasvu ja kehitys: Yhden vuoden pituisena hoitoaikana havaittiin pituuskasvun hidastuvan (keskimääräinen prosentuaalinen hidastuminen 9 %) sekä painon lisääntymisen vähenevän (keskimääräinen prosentuaalinen väheneminen 13 %). 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana näissä kehityssuunnissa havaittiin käänös päänvasteeseen. Pitkäaikaisseurannasta saatujen alustavien tulosten mukaan 12 lapsella 84:stä (14 %) pituuskasvu hidastui kuitenkin yli 15 prosenttia ja näistä 5 lapsella (6 %) se hidastui yli 30 % huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat lisäksi osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3). Siksi interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhteiskäytön riski/hyöty -suhde tulee arvioida pienillä lapsilla ennen hoidon aloitusta. Lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavien lasten kasvua. Pitkäaikaisvaikutuksista kasvuun ja kehitykseen sekä seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio: Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun Viraferon ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet:

Ennen Viraferon-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. Viraferon-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole

todettavissa. ALAT-arvon ollessa koholla tehdään kahden viikon välein seuraavat laboratoriokokeet: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Vaikutus hedelmällisyyteen: Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja Viraferonia.

Viraferonin ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Viraferonia samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, Viraferon mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

(Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.)

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Viraferonia tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Viraferonia tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Ei tiedetä, erittyvätkö valmistein aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa: Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ribaviriiniä ei tule antaa raskaana oleville naisille. Naispotilaiden tai Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten sekä heidän partneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden ja heidän naispartneriensä on molempien käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmentyä väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Viraferon-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin Viraferonia joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat Viraferonia 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Keuhkokuume [§]
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Mielentilan muutos [§]
Hermosto[§]	

Hyvin yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen
Yleinen:	Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia, neuropatia, polyneuropatia
Tuntematon:	Mononeuropatiat, kooma [§]
Silmät	
Hyvin yleinen:	Näön sumentuminen
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrahasen häiriö, kipu silmässä
Harvinen:	Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuriitti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§]
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, tinnitus
Hyvin harvinainen:	Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Harvinainen:	Kardiomyopatia
Hyvin harvinainen:	Sydäninfarkti, sydäniskemia
Tuntematon:	Rytmihäiriö
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypertensio
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorea, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit [§] , pneumoniitti [§]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet
Hyvin harvinainen:	Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§]
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	
Yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Hyvin harvinainen:	Niveltulehdus

	Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat YleinenCommon:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssanvilustumisen kaltaiset oireet [§] , voimattomuus, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä Viraferonia yksin

[§]Ks. kohta 4.4

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä Viraferonia yksin.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktatidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Katso kohdasta 4.4 tartunnan aiheuttajiin liittyvä turvallisuus.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret – krooninen C-hepatiitti

118:lla 3 - 16 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla samanlainen kuin aikuisilla vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen (keskimääräinen prosentuaalinen pituuskasvun hidastuminen oli 9 %) ja painon kehityksen hidastuminen (painon kehitys hidastui keskimäärin 13 %) hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) - Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta ^s Kilpirauhasen liikatoiminta ^s , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia ^s , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto^s Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Raynaud'n oireyhtymä, punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne,

	ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, sytokiinit ja immunomodulaattorit, interferonit, interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

Viraferon sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. colin kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

Viraferonin teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinanttia alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU:ta. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000 – 21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. Viraferon on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisoluista (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan,

että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on prekliinisissä kokeissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiookykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti:

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4-6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti:

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Aikuiset potilaat: Viraferonin käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn Viraferonin tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Viraferon annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

Viraferonin antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla Viraferonin tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen.

Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään Viraferoniin säilyi kaikissa alaryhmissä. Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkein vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (taulukko 3).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/I98-580).

Taulukko 3. Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla Viraferon + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan			
HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R Viraferon (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat Viraferonia sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai Viraferonia (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4	Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Viraferonilla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla	
	Tutkimus 1¹	Tutkimus 2²

	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat: Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä Viraferonilla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen Viraferon-hoitoon nosti Viraferonin tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 446 potilasta oli pitkäaikaissurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:stä tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla kroonisessa C-hepatiitissa:

3 - 16 vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Viraferonia 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä haittavaikutusten mahdollisuudesta puuttuu, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Viraferon 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

1. Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Viraferonin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3 – 12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2 – 3 tuntia ja 6 – 7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut mitattavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun Viraferonia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135 – 273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet mitattavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu mitata virtsasta minkään edellä mainitun antotavan jälkeen.

Lapset ja nuoret: Viraferon injektionesteiden ja ribaviriini-kapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 - vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 6**. Viraferonin ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 6. Viraferonin ja ribaviriini-kapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) Viraferonille

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet Viraferonia Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Viraferonilla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut tiitterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä Viraferonin vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon

häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmion välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tiittereistä johtuen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90 ja 180 kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4. ja Rebetol valmisteyhteenveto jos Viraferonia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti; natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi q.s.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

15 kuukautta

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 27 päivää 2°C – 8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1,2 ml liuosta (vastaten 60 MIU) kynässä, johon kuuluu sylinteriampulli (tyypin I piilasia) suljettuna toisesta päästä korkilla (alumiinia), jossa on tiiviste (bromobutylikumia) ja toisesta päästä männällä (bromobutylikumia).

Lisäksi 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Pakkauskoot 1, 2 ja 8.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kynästä saa sen sisältämän 60 miljoonaa IU:ta 5 - 20 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

Viraferon injektioneeste moniannoskynällä annostus tapahtuu ihon alle heti, kun injektioneula on kiinnitetty kynään ja tarvittava annos valittu.

Kynä tulee ottaa jääkaapista noin 30 minuuttia ennen annostusta, jotta injektioneeste lämpenee huoneenlämpöiseksi (enintään 25°C).

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät Viraferonin itse”).

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää. Jokainen pistos suoritetaan uudella injektioneulalla. Käytön jälkeen injektioneula hävitetään turvallisesti ja kynä laitetaan takaisin jääkaappiin. Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana. Pakkauksessa olevien neulojen ja puhdistuspyyhkeiden määrä on riittävä, kun Viraferon-kynää käytetään pienimmällä mitattavissa olevalla annoksella. Potilasta tulee neuvoa hävittämään viimeisen annoksen jälkeen jäljelle jääneet ylimääräiset neulat ja puhdistuspyyhkeet asianmukaisesti ja turvallisesti.

Ennen annostelua on syytä tutkia Viraferon injektioneeste ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 23.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN
LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 1 miljoona IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 miljoona IU interferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan
liuotettuna 1 miljoona IU/ml interferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glysiini; dinatriumfosfaatti vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos,
ihmisen.

Yksi liuotinampulli sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 miljoona IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioiruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on käytettävä välittömästi tai 24 tunnin kuluessa, mikäli se on
säilytetty jääkaapissa (2°C – 8°C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 1 miljoona IU kuiva-aine

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 1 miljoona IU/ml injektiokuiva-aine
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 miljoona IU/ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 3 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 3 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan
liuotettuna 3 miljoonaa IU/ml interferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glysiini; dinatriumfosfaatti vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos,
ihmisen.

Yksi liuotinampulli sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
6 kuiva-aineinjektiopulloa ja 6 liuotinampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on käytettävä välittömästi tai 24 tunnin kuluessa, mikäli se on
säilytetty jääkaapissa (2°C – 8°C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/002 1 kuiva-aineinjektiopullo
EU/1/99/128/003 6 kuiva-aineinjektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Viraferon 3 miljoonaa IU kuiva-aine

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 3 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 miljoonaa IU/ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 5 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan
liuotettuna 5 miljoonaa IU/ml interferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glysiini; dinatriumfosfaatti vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos,
ihmisen.

Yksi liuotinampulli sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioiruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe

6 kuiva-aineinjektiopulloa ja 6 liuotinampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on käytettävä välittömästi tai 24 tunnin kuluessa, mikäli se on
säilytetty jääkaapissa (2°C – 8°C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/004 1 kuiva-aineinjektiopullo
EU/1/99/128/005 6 kuiva-aineinjektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Viraferon 5 miljoonaa IU kuiva-aine

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 5 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 miljoonaa IU/ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan
liuotettuna 10 miljoonaa IU/ml interferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glysiini; dinatriumfosfaatti vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos,
ihmisen.

Yksi liuotinampulli sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe

6 kuiva-aineinjektiopulloa ja 6 liuotinampullia

10 kuiva-aineinjektiopulloa, 10 liuotinampullia, 10 injektioruiskua, 20 injektioneulaa ja

10 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on käytettävä välittömästi tai 24 tunnin kuluessa, mikäli se on
säilytetty jääkaapissa (2°C – 8°C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/006 1 kuiva-aineinjektiopullo
EU/1/99/128/007 6 kuiva-aineinjektiopulloa
EU/1/99/128/008 10 kuiva-aineinjektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 10 miljoonaa IU kuiva-aine

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 miljoonaa IU/ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Liuotinampullin nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Viraferonia varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 3 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektiorisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioruiskua, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätymä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/009 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/010 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe

EU/1/99/128/011 6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/012 12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 3 miljoonaa IU liuos

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 miljoonaa IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektiorisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioruiskua, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/013 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/014 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe

EU/1/99/128/015 6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/016 12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Viraferon 5 miljoonaa IU liuos

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 miljoonaa IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 miljoonaa IU/ml injektioneste
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön
1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektiorisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioruiskua, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätymä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/017 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/018 1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe

EU/1/99/128/019 6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

EU/1/99/128/020 12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 10 miljoonaa IU liuos

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektionipullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektioneste
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 miljoonaa IU/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 18 miljoonaa IU/3 ml injektioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 18 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 3 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

18 miljoonaa IU/3 ml injektioneste
1 injektiopullo moniannoskäyttöön
1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
2 injektiopulloa moniannoskäyttöön
12 injektiopulloa moniannoskäyttöön

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/021 1 injektiopullo moniannoskäyttöön

EU/1/99/128/022 1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

EU/1/99/128/023 2 injektiopulloa moniannoskäyttöön

EU/1/99/128/024 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 18 miljoonaa IU liuos

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 18 miljoonaa IU/3 ml injektioneste
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

18 miljoonaa IU/3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viraferon 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 25 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 2,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

25 miljoonaa IU/2,5 ml injektioneste
1 injektiopullo moniannoskäyttöön
1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
2 injektiopulloa moniannoskäyttöön
12 injektiopulloa moniannoskäyttöön

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/025 1 injektiopullo moniannoskäyttöön

EU/1/99/128/026 1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

EU/1/99/128/027 2 injektiopulloa moniannoskäyttöön

EU/1/99/128/028 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viraferon 25 miljoonaa IU liuos

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektioneste
interferoni alfa-2b
SC

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 miljoonaa IU/2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 18 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kynä sisältää 18 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 1,2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

18 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/029 1 kynä

EU/1/99/128/030 2 kynää

EU/1/99/128/031 8 kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Viraferon 18 miljoonaa IU kynä

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 18 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

18 miljoonaa IU/kynä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 30 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kynä sisältää 30 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 1,2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/032 1 kynä
EU/1/99/128/033 2 kynää
EU/1/99/128/034 8 kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Viraferon 30 miljoonaa IU kynä

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 30 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 miljoonaa IU/kynä

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viraferon 60 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kynä sisältää 60 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 1,2 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/128/035 1 kynä

EU/1/99/128/036 2 kynää

EU/1/99/128/037 8 kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Viraferon 60 miljoonaa IU kynä

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Viraferon 60 miljoonaa IU injektioneste moniannoskynä
interferoni alfa-2b
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 miljoonaa IU/kynä

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 1 miljoona IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviiriin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyypisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoo) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferonia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päivittäiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeistä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

Tärkeää tietoa Viraferonin sisältämistä aineista

Lääkärisi saattaa suositella Sinulle rokotuksen ottamista A- ja B-hepatiittia vastaan, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettua albumiinia.

Tämä lääke sisältää ihmisen albumiiniliuosta. Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, käytetään tiettyjä menetelmiä estämään infektioiden välittyminen potilaaseen. Näitä ovat huolellinen veren ja plasman luovuttajien valinta, jotta suljetaan pois mahdollisesti infektioita kantavat henkilöt. Jokainen luovutus ja plasmapoolit tutkitaan virusten/infektioiden varalta. Näiden tuotteiden valmistajat käyttävät veren ja plasman käsittelyssä menetelmiä, jotka voivat inaktivoida tai poistaa viruksia. Näistä menetelmistä huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektion välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin tai muun tyyppisiin infektioihin.

Virusinfektioita ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean laatuvaatimusten mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina saadessasi annoksen Viraferonia valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään tieto käytetyistä eristä.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoidona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviiriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsestään tuleva ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verenokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasen turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinvaivat, kipu rinnossa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvaustapauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kuiva-aine voidaan säilyttää huoneenlämmössä, alle 25°C:ssa, enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Jos valmistetta ei käytetä tämän neljän viikon aikana, se tulee hävittää.

Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 1 miljoona IU/ml.
- Muut aineet ovat glysiini; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos, ihmisen.

- Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml/ampulli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkemuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin 2 ml:n lasiampullissa. Lisäksi 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektiokuiva-ainetta
- ampulli liuotinta Viraferonia varten (injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml)
- 2 ml:n injektioruisku
- pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään Viraferon-injektiokuiva-ainepulloon
- lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon injektiokuiva-aineen liuottaminen

Poista Viraferon-injektiopullon suojakorkki. Puhdista injektiopullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Voit säilyttää pyyhkeen pistokohdan pyyhkimistä varten. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkeä. Ota pitkä neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Poista neulan suojus koskematta neulaan ja pidä kädessäsi ruiskua, jossa neula on kiinni. Taputa kevyesti liuotinampullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla. Katkaise liuotinampullin kaula. Vie neula liuotinampulliin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.

Valmistaaksesi Viraferon-liuoksen työnnä neula Viraferon-injektiopullon kumitulpan läpi ja varovaisesti vie neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa. Ruiskuta liuotin pulloon hitaasti pitkin pullon sisäseinämää, jotta vältettäisiin ilmakuplien muodostuminen. Vältä ruiskuttamasta suoraan pullon pohjalla olevaan valkoiseen kuiva-aineeseen. Jotta valkoinen jauhe liukenisi, pyörittele Viraferon-pulloa kevyesti ruiskun neulan ollessa injektiopullossa, kunnes sisältö on täysin liennut. Älä ravista. Jos ilmakuplia muodostuu, odota, että liuos on tasaantunut ja kuplat nousseet liuoksen pinnalle ja hävinneet, ennen kuin otat pullosta annoksen. Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Viraferon-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun lääkärisi Sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloineen ylösalaisin olevassa injektiopullossa, irrota ruisku pitkästä neulasta jättäen neula injektiopulloon ja koskematta ruiskun kärkeä. Ota lyhyt neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Ota suojus pois ruiskusta kiinni olevasta neulasta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputtele ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin ja aseta ruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele käyttövalmista liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti.

Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo, ampulli ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 3 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäritä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

Tärkeää tietoa Viraferonin sisältämistä aineista

Lääkärisi saattaa suositella Sinulle rokotuksen ottamista A- ja B-hepatiittia vastaan, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettua albumiinia.

Tämä lääke sisältää ihmisen albumiiniliuosta. Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, käytetään tiettyjä menetelmiä estämään infektioiden välittyminen potilaaseen. Näitä ovat huolellinen veren ja plasman luovuttajien valinta, jotta suljetaan pois mahdollisesti infektioita kantavat henkilöt. Jokainen luovutus ja plasmapoolit tutkitaan virusten/infektioiden varalta. Näiden tuotteiden valmistajat käyttävät veren ja plasman käsittelyssä menetelmiä, jotka voivat inaktivoida tai poistaa viruksia. Näistä menetelmistä huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektion välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin tai muun tyyppisiin infektioihin.

Virusinfektioita ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean laatuvaatimusten mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina saadessasi annoksen Viraferonia valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään tieto käytetyistä eristä.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoidona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsestään tuleva ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielen tilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verenokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasen turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinvaivat, kipu rinnossa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvaustapauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kuiva-aine voidaan säilyttää huoneenlämmössä, alle 25°C:ssa, enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Jos valmistetta ei käytetä tämän neljän viikon aikana, se tulee hävittää.

Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 3 miljoonaa IU/ml.
- Muut aineet ovat glysiini; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiini-liuos, ihmisen.

- Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml/ampulli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin 2 ml:n lasiampullissa.

Viraferon on saatavilla kahtena eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia injektionesteisiin käytettävää vettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva**Norge**

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektiokuiva-ainetta
- ampulli liuotinta Viraferonia varten (injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml)
- 2 ml:n injektioruisku
- pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään Viraferon-injektiokuiva-ainepulloon
- lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon injektiokuiva-aineen liuottaminen

Poista Viraferon-injektiopullon suojakorkki. Puhdista injektiopullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Voit säilyttää pyyhkeen pistokohdan pyyhkimistä varten. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkeä. Ota pitkä neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Poista neulan suojus koskematta neulaan ja pidä kädessäsi ruiskua, jossa neula on kiinni. Taputa kevyesti liuotinampullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla. Katkaise liuotinampullin kaula. Vie neula liuotinampulliin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.

Valmistaaksesi Viraferon-liuoksen työnnä neula Viraferon-injektiopullon kumitulpan läpi ja varovaisesti vie neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa. Ruiskuta liuotin pulloon hitaasti pitkin pullon sisäseinämää, jotta vältettäisiin ilmakuplien muodostuminen. Vältä ruiskuttamasta suoraan pullon pohjalla olevaan valkoiseen kuiva-aineeseen. Jotta valkoinen jauhe liukenisi, pyörittele Viraferon-pulloa kevyesti ruiskun neulan ollessa injektiopullossa, kunnes sisältö on täysin liennut. Älä ravista. Jos ilmakuplia muodostuu, odota, että liuos on tasaantunut ja kuplat nousseet liuoksen pinnalle ja hävinneet, ennen kuin otat pullosta annoksen. Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Viraferon-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan määntää. Vedä määntää hitaasti, jotta saat ruiskuun lääkärisi Sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloineen ylösalaisin olevassa injektiopullossa, irrota ruisku pitkästä neulasta jättäen neula injektiopulloon ja koskematta ruiskun kärkeä. Ota lyhyt neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Ota suojus pois ruiskusta kiinni olevasta neulasta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä määntää hieman alaspäin, naputtele ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä määntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin ja aseta ruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele käyttövalmista liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti.

Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo, ampulli ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 5 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyypisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäritä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

Tärkeää tietoa Viraferonin sisältämistä aineista

Lääkärisi saattaa suositella Sinulle rokotuksen ottamista A- ja B-hepatiittia vastaan, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettua albumiinia.

Tämä lääke sisältää ihmisen albumiiniliuosta. Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, käytetään tiettyjä menetelmiä estämään infektioiden välittyminen potilaaseen. Näitä ovat huolellinen veren ja plasman luovuttajien valinta, jotta suljetaan pois mahdollisesti infektioita kantavat henkilöt. Jokainen luovutus ja plasmapoolit tutkitaan virusten/infektioiden varalta. Näiden tuotteiden valmistajat käyttävät veren ja plasman käsittelyssä menetelmiä, jotka voivat inaktivoida tai poistaa viruksia. Näistä menetelmistä huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektion välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin tai muun tyyppisiin infektioihin.

Virusinfektioita ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean laatuvaatimusten mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina saadessasi annoksen Viraferonia valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään tieto käytetyistä eristä.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoidona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviiriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsestään tuleva ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielen tilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verenokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasen turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinvaivat, kipu rinnossa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvaustapauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kuiva-aine voidaan säilyttää huoneenlämmössä, alle 25°C:ssa, enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Jos valmistetta ei käytetä tämän neljän viikon aikana, se tulee hävittää.

Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 5 miljoonaa IU/ml.
- Muut aineet ovat glysiini; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos, ihmisen.

- Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml/ampulli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin 2 ml:n lasiampullissa.

Viraferon on saatavilla kahtena eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia injektionesteisiin käytettävää vettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva**Norge**

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektiokuiva-ainetta
- ampulli liuotinta Viraferonia varten (injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml)
- 2 ml:n injektioruisku
- pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään Viraferon-injektiokuiva-ainepulloon
- lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon injektiokuiva-aineen liuottaminen

Poista Viraferon-injektiopullon suojakorkki. Puhdista injektiopullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Voit säilyttää pyyhkeen pistokohdan pyyhkimistä varten. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkeä. Ota pitkä neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Poista neulan suojus koskematta neulaan ja pidä kädessäsi ruiskua, jossa neula on kiinni. Taputa kevyesti liuotinampullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla. Katkaise liuotinampullin kaula. Vie neula liuotinampulliin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.

Valmistaaksesi Viraferon-liuoksen työnnä neula Viraferon-injektiopullon kumitulpan läpi ja varovaisesti vie neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa. Ruiskuta liuotin pulloon hitaasti pitkin pullon sisäseinämää, jotta vältettäisiin ilmakuplien muodostuminen. Vältä ruiskuttamasta suoraan pullon pohjalla olevaan valkoiseen kuiva-aineeseen. Jotta valkoinen jauhe liukenisi, pyörittele Viraferon-pulloa kevyesti ruiskun neulan ollessa injektiopullossa, kunnes sisältö on täysin liennut. Älä ravista. Jos ilmakuplia muodostuu, odota, että liuos on tasaantunut ja kuplat nousseet liuoksen pinnalle ja hävinneet, ennen kuin otat pullosta annoksen. Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Viraferon-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun lääkärisi Sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloineen ylösalaisin olevassa injektiopullossa, irrota ruisku pitkästä neulasta jättäen neula injektiopulloon ja koskematta ruiskun kärkeä. Ota lyhyt neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Ota suojus pois ruiskusta kiinni olevasta neulasta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputtele ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin ja aseta ruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele käyttövalmista liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti.

Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo, ampulli ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

Tärkeää tietoa Viraferonin sisältämistä aineista

Lääkärisi saattaa suositella Sinulle rokotuksen ottamista A- ja B-hepatiittia vastaan, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettua albumiinia.

Tämä lääke sisältää ihmisen albumiiniliuosta. Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, käytetään tiettyjä menetelmiä estämään infektioiden välittyminen potilaaseen. Näitä ovat huolellinen veren ja plasman luovuttajien valinta, jotta suljetaan pois mahdollisesti infektioita kantavat henkilöt. Jokainen luovutus ja plasmapoolit tutkitaan virusten/infektioiden varalta. Näiden tuotteiden valmistajat käyttävät veren ja plasman käsittelyssä menetelmiä, jotka voivat inaktivoida tai poistaa viruksia. Näistä menetelmistä huolimatta, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, ei voida täysin sulkea pois infektion välittymisen mahdollisuutta. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin tai muun tyyppisiin infektioihin.

Virusinfektioita ei ole raportoitu, kun on käytetty Euroopan farmakopean laatuvaatimusten mukaista, vakiintuneita menetelmiä käyttäen valmistettua albumiinia.

On erittäin suositeltavaa, että aina saadessasi annoksen Viraferonia valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta säilytetään tieto käytetyistä eristä.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoidona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviiriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsestään tuleva ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielen tilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verenokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasen turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinvaivat, kipu rinnossa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvaustapauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Kuiva-aine voidaan säilyttää huoneenlämmössä, alle 25°C:ssa, enintään neljän viikon ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Jos valmistetta ei käytetä tämän neljän viikon aikana, se tulee hävittää.

Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 10 miljoonaa IU/ml.
- Muut aineet ovat glysiini; dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti ja albumiiniliuos, ihmisen.

- Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml/ampulli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkemuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai kermanvalkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin 2 ml:n lasiampullissa.

Viraferon on saatavilla kolmena eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiorisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia injektionesteisiin käytettävää vettä
- Pakkaus, jossa 10 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 10 ampullia injektionesteisiin käytettävää vettä, 10 injektioruiskua, 20 injektioneulaa ja 10 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. +370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektiokuiva-ainetta
- ampulli liuotinta Viraferonia varten (injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml)
- 2 ml:n injektioruisku
- pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään Viraferon-injektiokuiva-ainepulloon
- lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon injektiokuiva-aineen liuottaminen

Poista Viraferon-injektiopullon suojakorkki. Puhdista injektiopullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Voit säilyttää pyyhkeen pistokohdan pyyhkimistä varten. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkeä. Ota pitkä neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Poista neulan suojus koskematta neulaan ja pidä kädessäsi ruiskua, jossa neula on kiinni. Taputa kevyesti liuotinampullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla. Katkaise liuotinampullin kaula. Vie neula liuotinampulliin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.

Valmistaaksesi Viraferon-liuoksen työnnä neula Viraferon-injektiopullon kumitulpan läpi ja varovaisesti vie neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa. Ruiskuta liuotin pulloon hitaasti pitkin pullon sisäseinämää, jotta vältettäisiin ilmakuplien muodostuminen. Vältä ruiskuttamasta suoraan pullon pohjalla olevaan valkoiseen kuiva-aineeseen. Jotta valkoinen jauhe liukenisi, pyörittele Viraferon-pulloa kevyesti ruiskun neulan ollessa injektiopullossa, kunnes sisältö on täysin liennut. Älä ravista. Jos ilmakuplia muodostuu, odota, että liuos on tasaantunut ja kuplat nousseet liuoksen pinnalle ja hävinneet, ennen kuin otat pullosta annoksen. Liuos on käytettävä heti käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, se tulee säilyttää 2°C - 8°C jääkaapissa ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Viraferon-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun lääkärisi Sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloineen ylösalaisin olevassa injektiopullossa, irrota ruisku pitkästä neulasta jättäen neula injektiopulloon ja koskematta ruiskun kärkeä. Ota lyhyt neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Ota suojus pois ruiskussa kiinni olevasta neulasta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputtele ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin ja aseta ruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele käyttövalmista liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti.

Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo, ampulli ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste, liuos Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeistä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsuunnollinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, niveltä kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 3 miljoonaa IU kerta-annosinjektiopullossa
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektioneisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneeste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa. Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe. Pakkauskoot 1, 6 ja 12. Saatavana myös pelkkä injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλimos
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektionestettä
- 1 ml:n ruisku
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi Viraferon-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit Sinulla määrätyn annoksen.

Pidä Viraferon-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään Viraferon-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun Sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää

hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet.

Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö).

Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektioneste, liuos Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteiden pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):
Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):
Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):
Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.
Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 5 miljoonaa IU kerta-annosinjektiopullossa
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneeste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa. Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe. Pakkauskoot 1, 6 ja 12. Saatavana myös pelkkä injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektionestettä
- 1 ml:n ruisku
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi Viraferon-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit Sinulla määrätyn annoksen.

Pidä Viraferon-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään Viraferon-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun Sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää

hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet.

Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö).

Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 10 miljoonaa IU/ml injektioneste, liuos Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluaplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosroko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 10 miljoonaa IU kerta-annosinjektiopullossa
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneeste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektio-pullossa. Lisäksi 1 injektioruisku, 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe. Pakkauskoot 1, 6 ja 12. Saatavana myös pelkkä injektio-pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλimos
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektionestettä
- 2 ml:n ruisku
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi Viraferon-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit Sinulla määrätyn annoksen.

Pidä Viraferon-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään Viraferon-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun Sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää

hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet.

Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö).

Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 18 miljoonaa IU/3 ml injektioneste, liuos Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyypisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäritä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):

Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosroko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C – 8°C:ssa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 18 miljoonaa IU moniannosinjektiopullossa
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Yksi millilitra liuosta sisältää 6 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneste, liuos
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa.

Viraferon on saatavilla neljänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektionestettä
- 1 ml:n ruisk
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi Viraferon-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit Sinulla määrätyn annoksen.

Pidä Viraferon-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään Viraferon-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun Sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään Viraferon 18 miljoonaa IU/3 ml injektionestettä
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektioneste, liuos Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeistä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):
Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):
Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):
Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.
Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosroko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana Viraferon voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C – 8°C:ssa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 25 miljoonaa IU moniannosinjektiopullossa
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Yksi millilitra liuosta sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioeste, liuos
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa.

Viraferon on saatavilla neljänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua, 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo Viraferon injektionestettä
- 1 ml:n ruisku
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

Viraferon-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi Viraferon-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit Sinulla määrätyn annoksen.

Pidä Viraferon-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään Viraferon-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on Viraferon-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun Sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään Viraferon 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektionestettä
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään. Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45-90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 18 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeistä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):
Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):
Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):
Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.
Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosroko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää.

Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana.

Annoksestasi riippuen pakkaukseen saattaa jäädä käyttämättömiä neuloja ja puhdistuspyyhkeitä. Hävitä ne asianmukaisesti ja turvallisesti.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 18 miljoonaa IU/kynä
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa sylinteriampullissa.

Kynästä saa sen sisältämän 18 miljoonaa IU:ta 1,5 - 6 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 1,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Viraferon on saatavilla kolmena eri pakkauskokona:

Viraferon, 18 miljoonaa IU/kynä, injektioneste:

- Pakkaus, jossa 1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

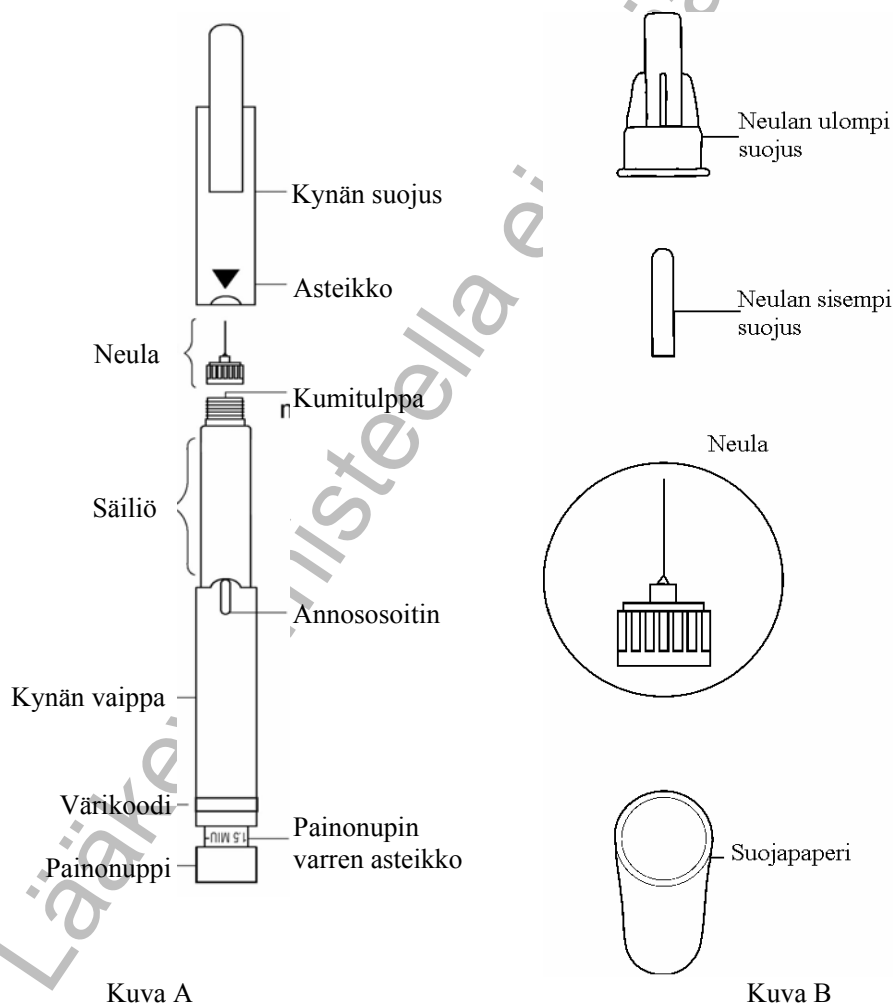
- Viraferon moniannoskynä
- neula ihonalaiseen pistoon (mukana pakkauksessa)
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti. Käytä pakkauksessa olevia neuloja, jotka on tarkoitettu vain Viraferonille.

Jokainen annos otetaan uudella injektioneulalla. Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä pistettäessä.

Kuvissa A ja B esitellään kynän ja injektioneulan osat. Tärkeimmät huomioitavat kohdat ovat:

- Kynän päässä olevan painonupin asteikko näyttää valitun annoksen.
- Värikoodinauha sininen ja painonuppi ovat kynän alaosassa, kun kynää pidetään suojakorkki ylöspäin.
- Injektiokynä voidaan sulkea kynän suojuksella tiiviisti vain kun kynän suojuksen asteikossa oleva kolmio ja säiliössä oleva annososoitin ovat kohdakkain.



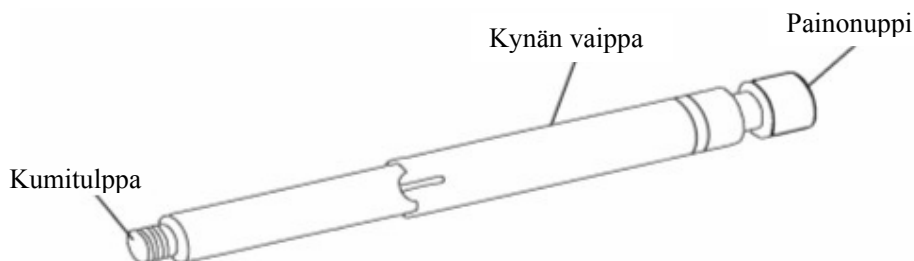
Viraferon-annoksen mittaaminen

Ota kynä jääkaapista noin puoli tuntia ennen pistämistä, jotta sen sisältämä injektioneste on huoneenlämpöistä pistohetkellä.

Kun olet valmis ottamaan pistoksesi, laita kynä käyttökuntoon seuraavasti:

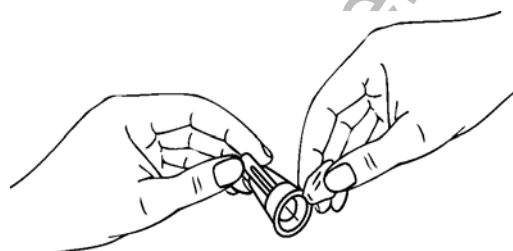
Tarkista, että Viraferon injektioneste on kirkasta ja väritöntä ennen käyttöä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia.

Poista kynän suojus ja puhdista kumitulppa (katso kuva C) desinfioivalla puhdistuspyyhkeellä.



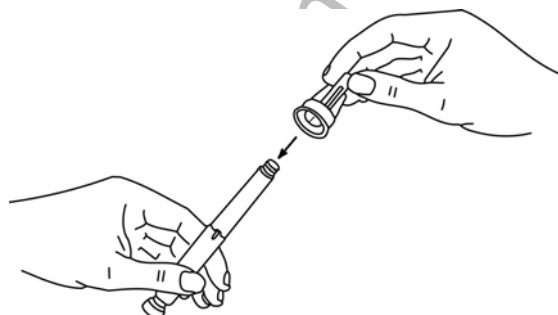
Kuva C

Poista injektioneulan suojapaperi. Huomaa, että injektioneulan takaosa tulee esiin, kun suojapaperi poistetaan (katso kuva D).

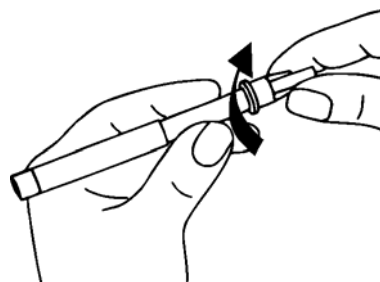


Kuva D

Työnnä injektioneula varovasti kynään kuvan E mukaisesti (Huomaa, että injektioneulan takaosa lävistää juuri puhdistamasi kumitulpan). Kierrä nyt injektioneula tiukasti kiinni kynään kääntämällä sitä myötäpäivään (katso kuva F).

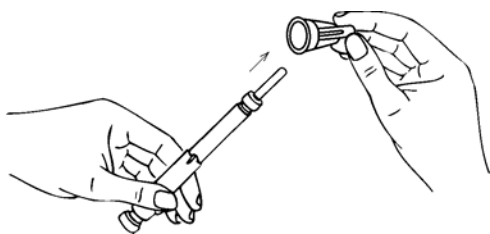


Kuva E

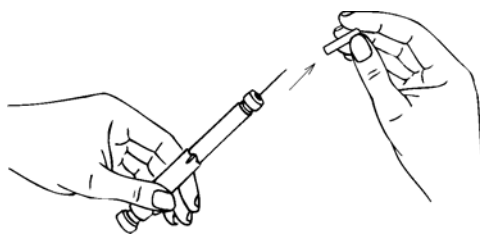


Kuva F

Poista ensin injektioneulan ulompi suojus (kuva G). Poista sitten varovasti injektioneulan sisempi suojus muistaen, että injektioneula tulee tällöin esiin (kuva H). Säilytä ulompi suojus tallessa myöhempää käyttöä varten.



Kuva G



Kuva H

Kynä on nyt valmis käytettäväksi. Koska injektioneulaan ja säiliöön on saattanut kerääntyä pieniä määriä ilmaa säilytyksen aikana, seuraava vaihe on poistaa ilmakuplat. Tätä kutsutaan nimellä Air-Shot.

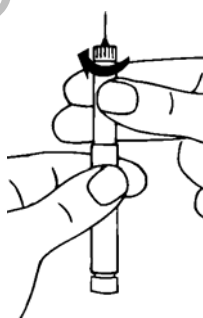
Pidä Viraferon injektioneesteen injektioikynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.

Napauta kynää säiliön kohdalta sormenpäälläsi, jolloin ilmakuplat nousevat säiliön yläosaan aivan injektioneulan alapuolelle (kuva I).



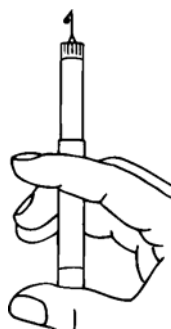
Kuva I

Pidä kiinni kynän vaipasta ja käännä säiliötä, kuten kuvassa J nuolella osoitetaan (myötäpäivään), kunnes kuulet napsahduksen.



Kuva J

Pidä kynää edelleen siten, että injektioneula osoittaa ylöspäin ja paina painonuppi pohjaan asti niin, että näet Viraferon-injektionestepisaran ilmestyvän injektioneulan kärkeen (huomaa tippa injektioneulan kärjessä alla olevassa kuvassa K).

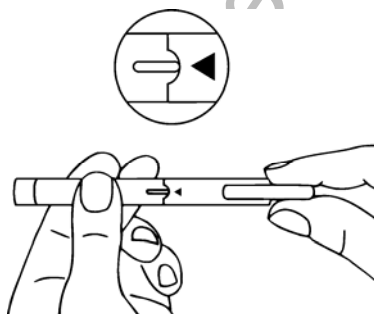


Kuva K

Jos pisaraa ei näy, ota toinen kynä ja palauta viallinen kynä apteekkiin.

Huom: Säiliössä voi tämän jälkeenkin olla vielä ilmaa, mutta sillä ei ole merkitystä, koska ilma on poistettu injektioneulasta ja annos on siten tarkka.

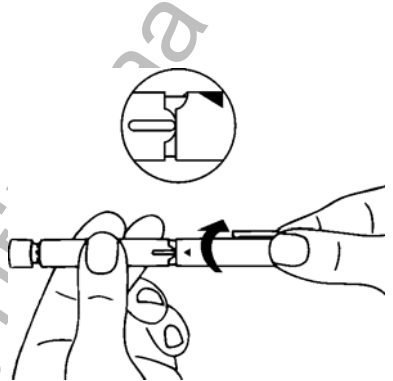
Laita Viraferon injektionesteen moniannoskynän suojuks paikalleen siten, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuva L.



Kuva L

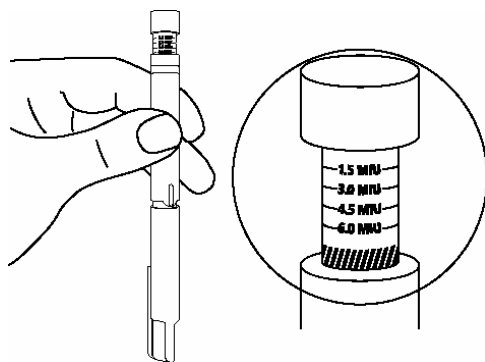
Kynä on nyt valmiina annoksen valintaa varten. Seuraavaa vaihetta varten pidä kiinni säiliön vaipan puolivälistä. Näin painonuppi liikkuu vapaammin ja varmistutaan, että annoksesta tulee oikea.

Asettaaksesi oikean annoksen pidä kynää toisella kädellä vaakasuorassa kynän vaipan kohdalta. Kierrä kynän suojusta myötäpäivään toisella kädellä, kuten kuvassa M nuolella osoitetaan. Huomaat, että painonuppi nousee näyttäen annoksen. Valitaksesi oikean annoksen, käännä kynän suojusta alla olevan taulukon mukaisesti:

Kierrosten ja “napsahdusten” lukumäärä	Vastaavat annokset (miljoona IU), kun käytetään Viraferon injektionestettä moniannoskynässä, 18 miljoonaa IU/kynä	
1 täysi kierros (5 napsahdusta)	1,5	 Kuva M
6 napsahdusta	1,8	
7 napsahdusta	2,1	
8 napsahdusta	2,4	
9 napsahdusta	2,7	
2 täyttä kierrosta (10 napsahdusta)	3	
11 napsahdusta	3,3	
12 napsahdusta	3,6	
13 napsahdusta	3,9	
14 napsahdusta	4,2	
3 täyttä kierrosta (15 napsahdusta)	4,5	
16 napsahdusta	4,8	
17 napsahdusta	5,1	
18 napsahdusta	5,4	
19 napsahdusta	5,7	
4 täyttä kierrosta (20 napsahdusta)*	6	

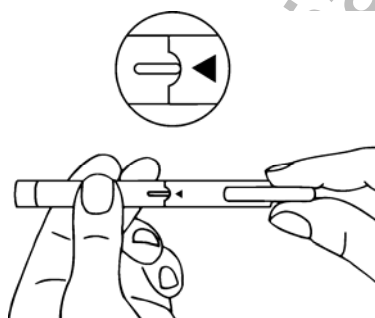
*4 täyttä kierrosta vastaa suurinta annosta, jonka kynästä voi ottaa yhdellä pistokerralla. Kynästä saa sen sisältämän 18 miljoonaa IU:ta 1,5 - 6 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 1,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Painonupin asteikolta näkyy valittu annos (kuva N). Kun mitataan täysiä kierroksia vastaava annos, painonupin asteikon tulee olla annosviivan kohdalla. Täysien kierrosten välisiä napsahduksia vastaavia annoksia mitattaessa asteikon tulee jäädä kahden annosviivan väliin. Tarkista, että olet valinnut oikean annoksen.



Kuva N

Varmista jokaisen täyden kierroksen jälkeen, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain (kuva O). Jos olet kiertänyt väärän annoksen, kierrä kynän suojusta vastapäivään takaisin niin pitkälle kuin mahdollista, kunnes painonuppi on jälleen pohjassa ja aloita uudelleen. Kun oikea annos on valittu, voit ottaa pistoksen.



Kuva O

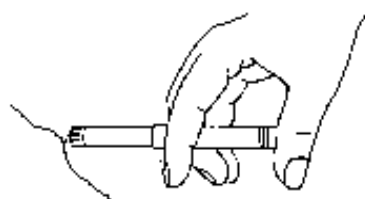
Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään. Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut.

Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Ota kynä toiseen käteen ja pidä sitä kuten tavallista kynää. Työnnä neula ihoon noin 45 asteen kulmassa.

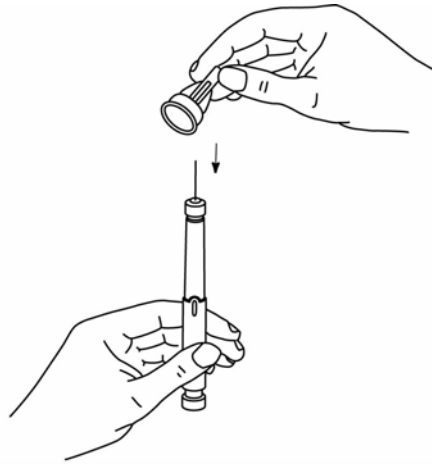
Paina sitten painonuppi pohjaan asti (kuva P).



Kuva P

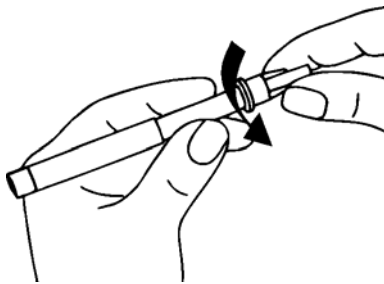
Pidä painonuppi pohjassa ja anna injektioneulan olla paikallaan muutama sekunti, jotta Viraferon injektioneste ehtii hajaantua ihon alle ja vedä injektioneula sitten pois.

Laita ulompi injektioneulan suojus huolellisesti paikalleen (kuva Q).

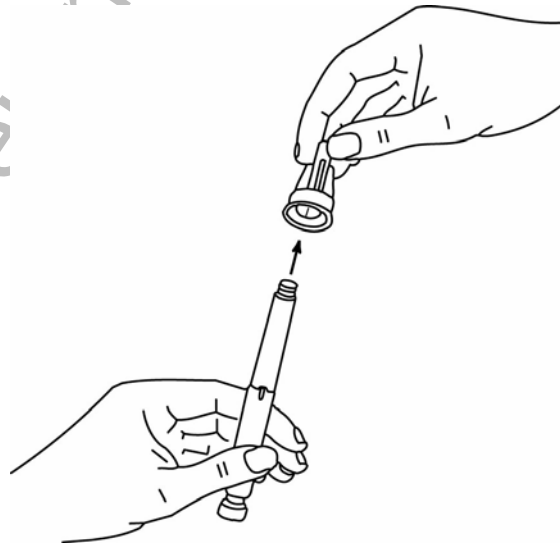


Kuva Q

Poista injektioneula kiertämällä vastapäivään kuten kuvassa R ja vetämällä se sitten varovasti irti kynästä. Laita suojus injektioneulaan ja hävitä injektioneula (kuva S).

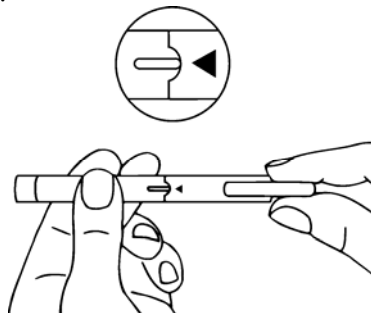


Kuva R



Kuva S

Aseta kynän suojus jälleen paikalleen niin, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuten kuvassa T. Laita kynä takaisin jääkaappiin.



Kuva T

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 30 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäritä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAHERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyä päivänä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin hoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):
Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):
Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):
Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.
Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää.

Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana.

Annoksestasi riippuen pakkaukseen saattaa jäädä käyttämättömiä neuloja ja puhdistuspyyhkeitä. Hävitä ne asianmukaisesti ja turvallisesti.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 30 miljoonaa IU/kynä
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkekuoto on injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa sylinteriampullissa.

Kynästä saa sen sisältämän 30 miljoonaa IU:ta 2,5 - 10 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 2,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Viraferon on saatavilla kolmena eri pakkauskokona:

Viraferon, 30 miljoonaa IU/kynä, injektioneste:

- Pakkaus, jossa 1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

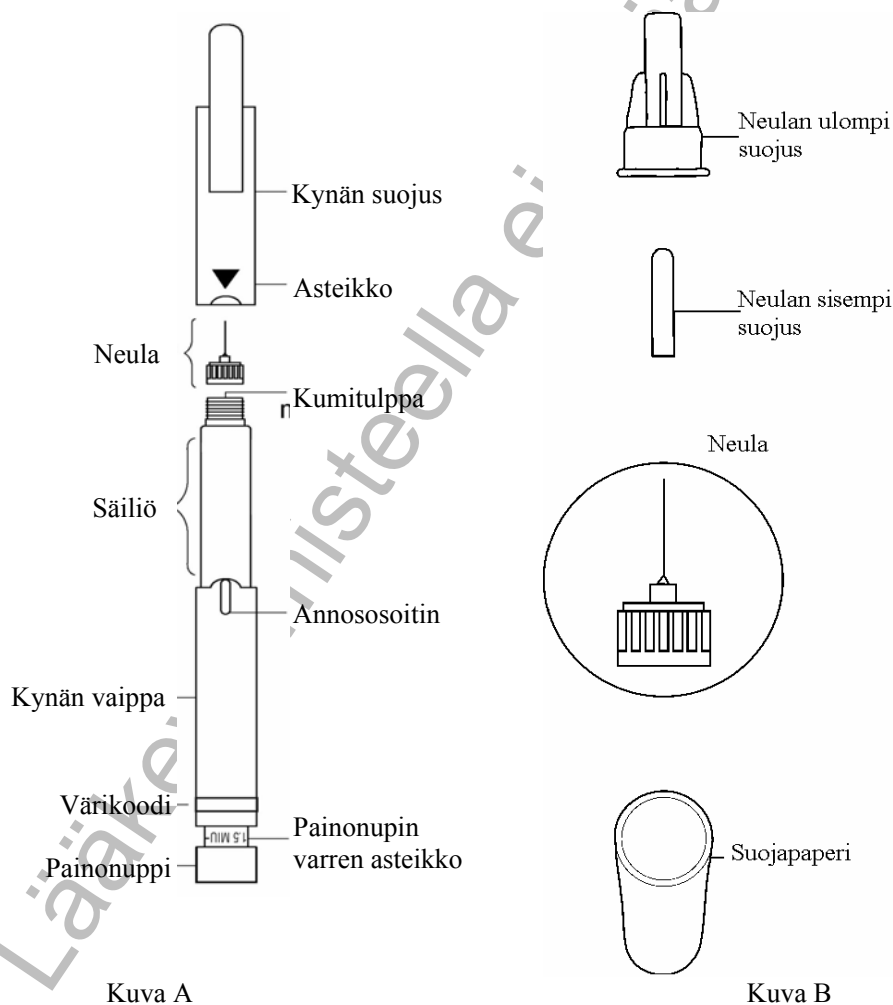
- Viraferon moniannoskynä
- neula ihonalaiseen pistoon (mukana pakkauksessa)
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti. Käytä pakkauksessa olevia neuloja, jotka on tarkoitettu vain Viraferonille.

Jokainen annos otetaan uudella injektioneulalla. Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä pistettäessä.

Kuvissa A ja B esitellään kynän ja injektioneulan osat. Tärkeimmät huomioitavat kohdat ovat:

- Kynän päässä olevan painonupin asteikko näyttää valitun annoksen.
- Värikoodinauha sininen ja painonuppi ovat kynän alaosassa, kun kynää pidetään suojakorkki ylöspäin.
- Injektiokynä voidaan sulkea kynän suojuksella tiiviisti vain kun kynän suojuksen asteikossa oleva kolmio ja säiliössä oleva annososoitin ovat kohdakkain.



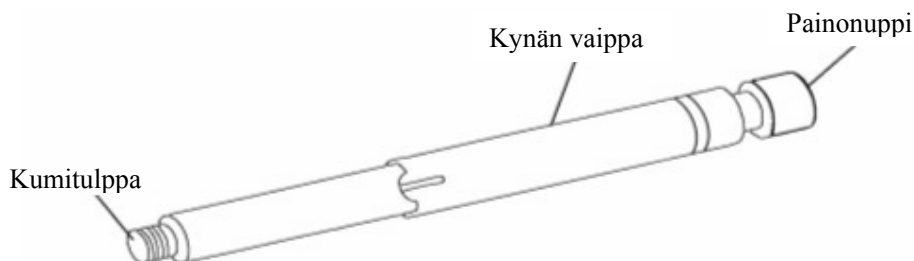
Viraferon-annoksen mittaaminen

Ota kynä jääkaapista noin puoli tuntia ennen pistämistä, jotta sen sisältämä injektioneste on huoneenlämpöistä pistohetkellä.

Kun olet valmis ottamaan pistoksesi, laita kynä käyttökuntoon seuraavasti:

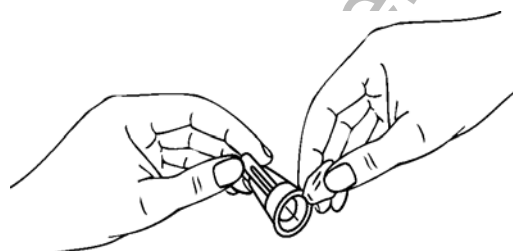
Tarkista, että Viraferon injektioneste on kirkasta ja väritöntä ennen käyttöä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia.

Poista kynän suojus ja puhdista kumitulppa (katso kuva C) desinfioivalla puhdistuspyyhkeellä.



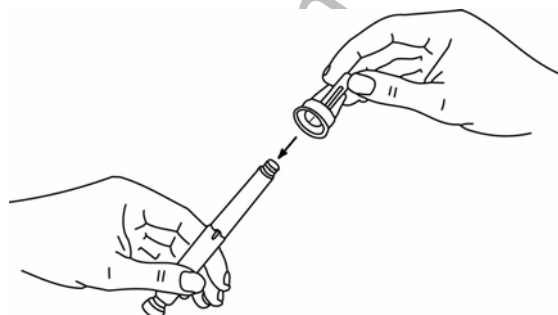
Kuva C

Poista injektioneulan suojapaperi. Huomaa, että injektioneulan takaosa tulee esiin, kun suojapaperi poistetaan (katso kuva D).

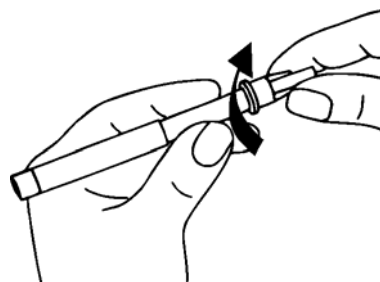


Kuva D

Työnnä injektioneula varovasti kynään kuvan E mukaisesti (Huomaa, että injektioneulan takaosa lävistää juuri puhdistamasi kumitulpan). Kierrä nyt injektioneula tiukasti kiinni kynään kääntämällä sitä myötäpäivään (katso kuva F).

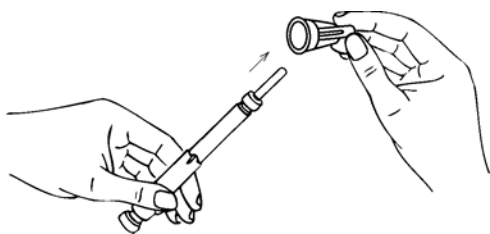


Kuva E

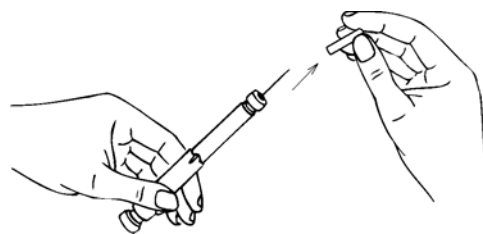


Kuva F

Poista ensin injektioneulan ulompi suojus (kuva G). Poista sitten varovasti injektioneulan sisempi suojus muistaen, että injektioneula tulee tällöin esiin (kuva H). Säilytä ulompi suojus tallessa myöhempää käyttöä varten.



Kuva G



Kuva H

Kynä on nyt valmis käytettäväksi. Koska injektioneulaan ja säiliöön on saattanut kerääntyä pieniä määriä ilmaa säilytyksen aikana, seuraava vaihe on poistaa ilmakuplat. Tätä kutsutaan nimellä Air-Shot.

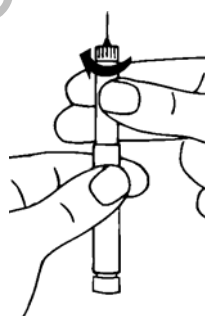
Pidä Viraferon injektioneesteen injektioikynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.

Napauta kynää säiliön kohdalta sormenpäälläsi, jolloin ilmakuplat nousevat säiliön yläosaan aivan injektioneulan alapuolelle (kuva I).



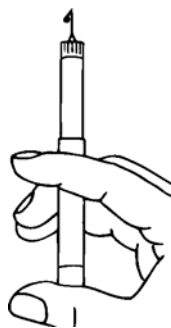
Kuva I

Pidä kiinni kynän vaipasta ja käännä säiliötä, kuten kuvassa J nuolella osoitetaan (myötäpäivään), kunnes kuulet napsahduksen.



Kuva J

Pidä kynää edelleen siten, että injektioneula osoittaa ylöspäin ja paina painonuppi pohjaan asti niin, että näet Viraferon-injektionestepisaran ilmestyvän injektioneulan kärkeen (huomaa tippa injektioneulan kärjessä alla olevassa kuvassa K).

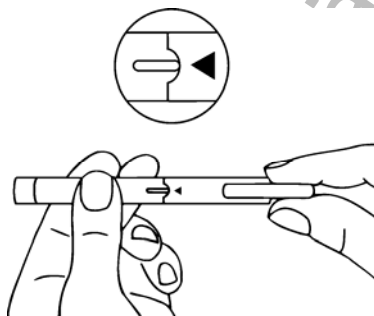


Kuva K

Jos pisaraa ei näy, ota toinen kynä ja palauta viallinen kynä apteekkiin.

Huom.: Säiliössä voi tämän jälkeenkin olla vielä ilmaa, mutta sillä ei ole merkitystä, koska ilma on poistettu injektioneulasta ja annos on siten tarkka.

Laita Viraferon injektionesteen moniannoskynän suojuksen paikalleen siten, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuva L.



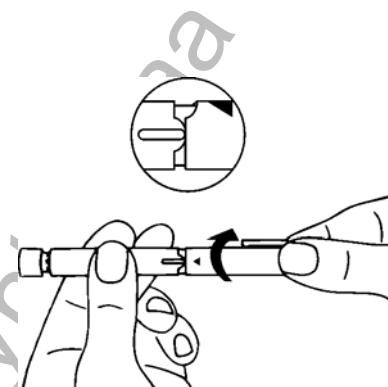
Kuva L

Kynä on nyt valmiina annoksen valintaa varten. Seuraavaa vaihetta varten pidä kiinni säiliön vaipan puolivälistä. Näin painonuppi liikkuu vapaammin ja varmistutaan, että annoksesta tulee oikea.

Asettaaksesi oikean annoksen pidä kynää toisella kädellä vaakasuorassa kynän vaipan kohdalta. Kierrä kynän suojusta myötäpäivään toisella kädellä, kuten kuvassa M nuolella osoitetaan. Huomaat, että painonuppi nousee näyttäen annoksen. Valitaksesi oikean annoksen, käännä kynän suojusta alla olevan taulukon mukaisesti:

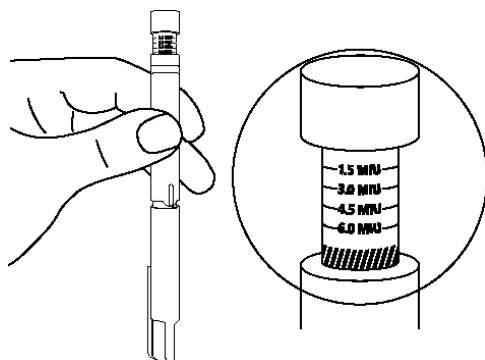
Kierrosten ja “napsahdusten” lukumäärä	Vastaavat annokset (miljoona IU), kun käytetään Viraferon injektionestettä moniannoskynässä, 30 miljoonaa IU/kynä:
1 täysi kierros (5 napsahdusta)	2,5
6 napsahdusta	3
7 napsahdusta	3,5
8 napsahdusta	4
9 napsahdusta	4,5
2 täyttä kierrosta (10 napsahdusta)	5
11 napsahdusta	5,5
12 napsahdusta	6
13 napsahdusta	6,5
14 napsahdusta	7
3 täyttä kierrosta (15 napsahdusta)	7,5
16 napsahdusta	8
17 napsahdusta	8,5
18 napsahdusta	9
19 napsahdusta	9,5
4 täyttä kierrosta (20 napsahdusta)*	10

*4 täyttä kierrosta vastaa suurinta annosta, jonka kynästä voi ottaa yhdellä pistokerralla. Kynästä saa sen sisältämän 30 miljoonaa IU:ta 2,5 - 10 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 2,5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.



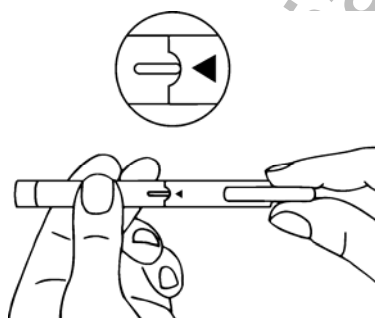
Kuva M

Painonupin asteikolta näkyy valittu annos (kuva N). Kun mitataan täysiä kierroksia vastaava annos, painonupin asteikon tulee olla annosviivan kohdalla. Täysien kierrosten välisiä napsahduksia vastaavia annoksia mitattaessa asteikon tulee jäädä kahden annosviivan väliin. Tarkista, että olet valinnut oikean annoksen.



Kuva N

Varmista jokaisen täyden kierroksen jälkeen, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain (kuva O). Jos olet kiertänyt väärän annoksen, kierrä kynän suojusta vastapäivään takaisin niin pitkälle kuin mahdollista, kunnes painonuppi on jälleen pohjassa ja aloita uudelleen. Kun oikea annos on valittu, voit ottaa pistoksen.



Kuva O

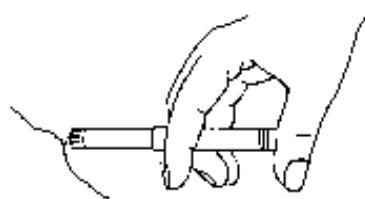
Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään. Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut.

Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Ota kynä toiseen käteen ja pidä sitä kuten tavallista kynää. Työnnä neula ihoon noin 45 asteen kulmassa.

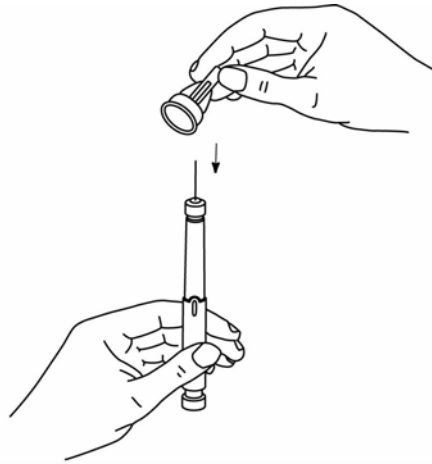
Paina sitten painonuppi pohjaan asti (kuva P).



Kuva P

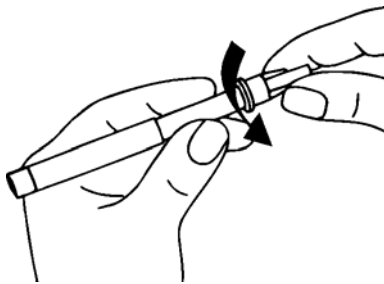
Pidä painonuppi pohjassa ja anna injektioneulan olla paikallaan muutama sekunti, jotta Viraferon injektioneste ehtii hajaantua ihon alle ja vedä injektioneula sitten pois.

Laita ulompi injektioneulan suojus huolellisesti paikalleen (kuva Q).

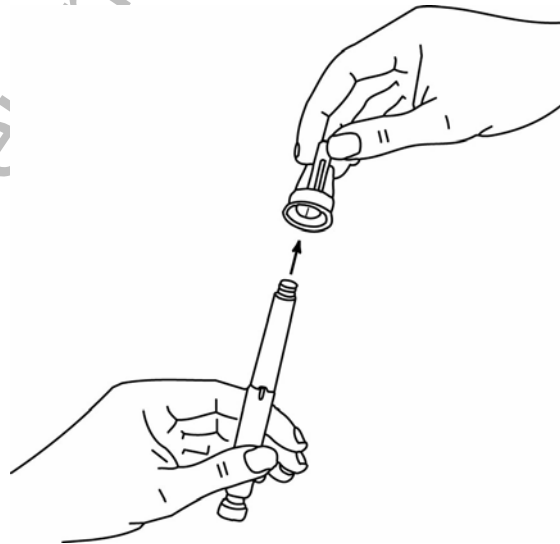


Kuva Q

Poista injektioneula kiertämällä vastapäivään kuten kuvassa R ja vetämällä se sitten varovasti irti kynästä. Laita suojus injektioneulaan ja hävitä injektioneula (kuva S).

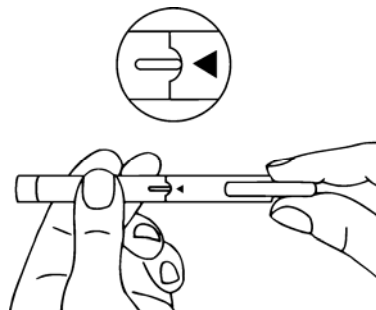


Kuva R



Kuva S

Aseta kynän suojus jälleen paikalleen niin, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuten kuvassa T. Laita kynä takaisin jääkaappiin.



Kuva T

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Viraferon 60 miljoonaa IU injektioneste, liuos, moniannoskynä Interferoni alfa-2b

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Viraferon on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Viraferonia
3. Miten Viraferonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viraferonin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRAFERON ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Viraferon (interferoni alfa-2b) vaikuttavaa ihmisen puolustusjärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan. Viraferonilla hoidetaan aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

Viraferonia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRAFERONIA

Älä käytä Viraferonia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) interferonille tai Viraferonin jollekin muulle aineelle.
- Jos Sinulla on vaikea sydänsairaus.
- Jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- Jos Sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- Jos sairastat hepatiittia ja Sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyypisillä lääkkeillä).
- Jos Sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- Jos Sinulla on autoimmuunisairaus tai Sinulle on tehty elinsiirto ja Sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa Sinua tulehduksia vastaan).
- Jos Sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.

Lapset ja nuoret:

- Jos Sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Ole erityisen varovainen Viraferonin suhteen

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. Raskaus).
- Jos Sinulla on ollut vakavia hermostollisia tai mielenterveyden häiriöitä. Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. ”Älä käytä Viraferonia”).
- Jos olet joskus kärsinyt masennuksesta tai Sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) Viraferon-hoidon aikana (ks. kohta 4).

- Jos Sinulla on psoriasis; Viraferon-hoito saattaa pahentaa psoriasista.
- Kun saat Viraferon-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärillesi, jos luulet saaneesi infektion.
- Jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärillesi.
- Jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärillesi.
- Jos Sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) Viraferon-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärisi tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- Jos Sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi, katso kohta **Muiden lääkkeiden käyttö**.
- Jos Sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärisi kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä Viraferoniaja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos Sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Vuoden pituisen hoidon aikana useat lapset eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Tämä suuntaus kuitenkin muuttui päinvastaiseksi kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, vaikkakin joillain lapsilla kasvunopeus ei palautunut ennalleen hoidon lopettamista seuraavan vuoden kuluessa.

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksan kunnossa, kilpirauhasessa, sokeritauti (diabetes) tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärillesi, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayrityksiin.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muiden lääkkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Viraferon lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäritä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa Viraferon-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, Viraferonin ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkärisi tarkkailee Sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat Viraferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Viraferonin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Lääkärisi saattaa kehottaa Sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos Sinulle on määrätty Viraferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa. Jos olet miespotilas, Sinun ja partnerisi on molempien käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö valmiste äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät Viraferonia. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee Sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

3. MITEN VIRAFERONIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi on määrännyt Viraferonin vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkärisi on määrittänyt tarvitsemasi Viraferon-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät Viraferonin itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot Sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5-10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* - 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* - 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Lääkärisi saattaa muuttaa Viraferon-annosta tai mahdollista yhdistelmähoitoa annosta (esim. ribaviriini). Jos Sinulle määrätään Viraferonia yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkärisi määrää Sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos Sinusta tuntuu, että Viraferonin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Pistos ihon alle:

Viraferon on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että Viraferon pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, Sinua

neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. MITEN PISTÄT VIRAIFERONIN ITSE tämän selosteen loppuosasta).

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi Viraferon annos. Viraferon annetaan 3 kertaa viikossa, joka toinen päivä, esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä Viraferonia tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä Viraferonia niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän Viraferonia kuin Sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Viraferonia

Jos pistät lääkkeen itse tai olet Viraferon-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos Sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraferonkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään Viraferonia yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Käyttö lapsilla: Lapset ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta Viraferon- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Viraferonin käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos Sinulla ilmenee niitä, Sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysreaktio Viraferonille. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltäsi, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsuunnollinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielialan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensockeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu

alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkärisi määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla.

Viraferon-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkärisi saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10:stä):
Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä):
Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuolivietti, emätinyvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punertuminen, mustelmat, sormien tai varpaiden kylmänarkuus, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisävä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia (vähintään yhdellä potilaalla 10 000:sta, mutta harvemmin kuin yhdellä 1000:sta):
Keuhkokuume

Erittäin harvinaisia (harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta):
Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, sokeritauti (diabetes), jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Erittäin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasten turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt erittäin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos Sinulla ilmenee jotain näistä oireista.
Hampaan vieruskudokseen (ikiiniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, mielen tilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyyssreaktioita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koho kehon allerginen reaktio), on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin) on raportoitu Viraferonin käytön yhteydessä.

Muita kuin edellä lueteltuja haittavaikutuksia saattaa ilmetä joillain potilailla. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. VIRAFERONIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Jokainen kynä on tarkoitettu enintään neljän viikon pituiseen käyttöön, minkä jälkeen se tulee hävittää.

Mikäli kynä jää vahingossa huoneenlämpöön ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), enintään 48 tunnin (2 vuorokauden) säilytys huoneenlämmössä ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) on sallittua neljän viikon käyttöaikana.

Annoksestasi riippuen pakkaukseen saattaa jäädä käyttämättömiä neuloja ja puhdistuspyyhkeitä. Hävitä ne asianmukaisesti ja turvallisesti.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä Viraferonia, jos havaitset valmisteen ulkonäössä jonkin muutoksen

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viraferon sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b, 60 miljoonaa IU/kynä
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Viraferonin lääkemuoto on injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa sylinteriampullissa.

Kynästä saa sen sisältämän 60 miljoonaa IU:ta 5 - 20 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Viraferon on saatavilla kolmena eri pakkauskokona:

Viraferon, 60 miljoonaa IU/kynä, injektioneste:

- Pakkaus, jossa 1 kynä, 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 kynää, 24 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 8 kynää, 96 injektioneulaa ja 96 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

MITEN PISTÄT VIRAFERONIN ITSE

Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää Viraferonin. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkärisi tai hoitajasi neuvoo Sinua Viraferonin pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

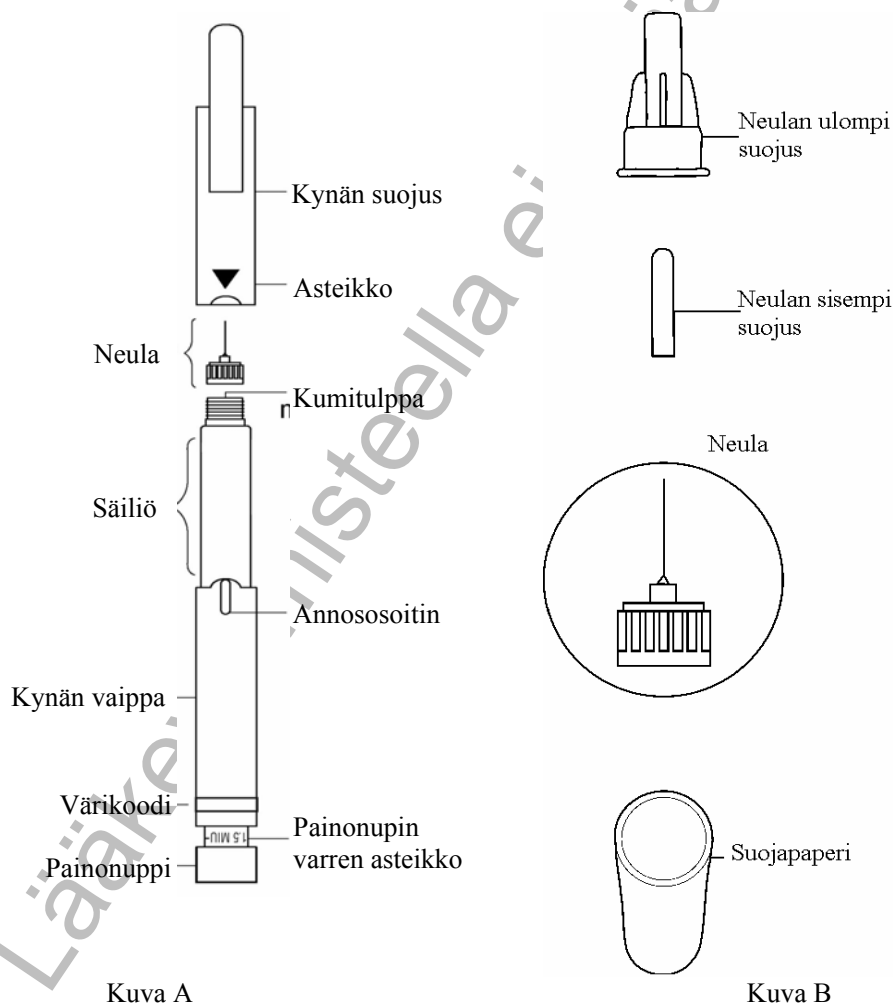
- Viraferon moniannoskynä
- neula ihonalaiseen pistoon (mukana pakkauksessa)
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti. Käytä pakkauksessa olevia neuloja, jotka on tarkoitettu vain Viraferonille.

Jokainen annos otetaan uudella injektioneulalla. Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä pistettäessä.

Kuvissa A ja B esitellään kynän ja injektioneulan osat. Tärkeimmät huomioitavat kohdat ovat:

- Kynän päässä olevan painonupin asteikko näyttää valitun annoksen.
- Värikoodinauha vaaleanpunainen ja painonuppi ovat kynän alaosassa, kun kynää pidetään suojakorkki ylöspäin.
- Injektiokynä voidaan sulkea kynän suojuksella tiiviisti vain kun kynän suojuksen asteikossa oleva kolmio ja säiliössä oleva annososoitin ovat kohdakkain.



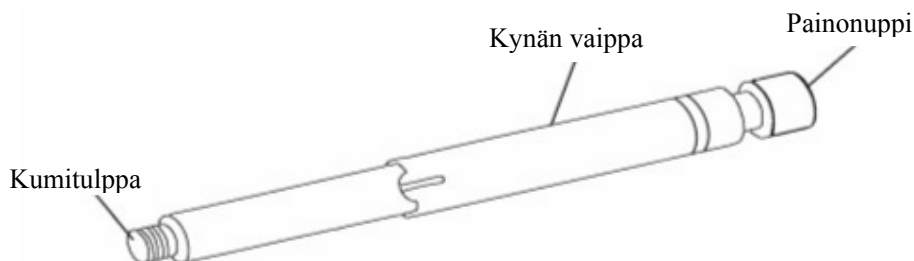
Viraferon-annoksen mittaaminen

Ota kynä jääkaapista noin puoli tuntia ennen pistämistä, jotta sen sisältämä injektioneste on huoneenlämpöistä pistohetkellä.

Kun olet valmis ottamaan pistoksesi, laita kynä käyttökuntoon seuraavasti:

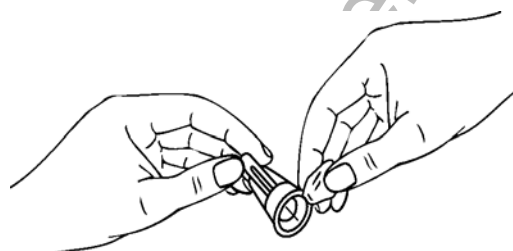
Tarkista, että Viraferon injektioneste on kirkasta ja väritöntä ennen käyttöä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia.

Poista kynän suojus ja puhdista kumitulppa (katso kuva C) desinfioivalla puhdistuspyyhkeellä.



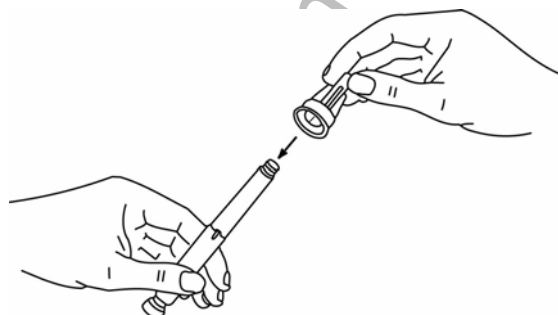
Kuva C

Poista injektioneulan suojapaperi. Huomaa, että injektioneulan takaosa tulee esiin, kun suojapaperi poistetaan (katso kuva D).

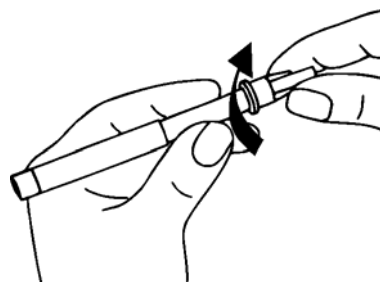


Kuva D

Työnnä injektioneula varovasti kynään kuvan E mukaisesti (Huomaa, että injektioneulan takaosa lävistää juuri puhdistamasi kumitulpan). Kierrä nyt injektioneula tiukasti kiinni kynään kääntämällä sitä myötäpäivään (katso kuva F).

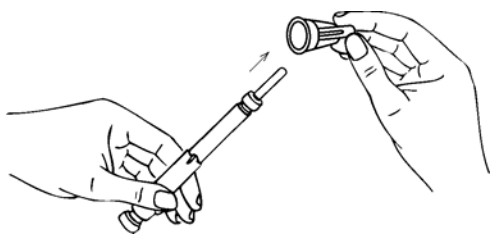


Kuva E

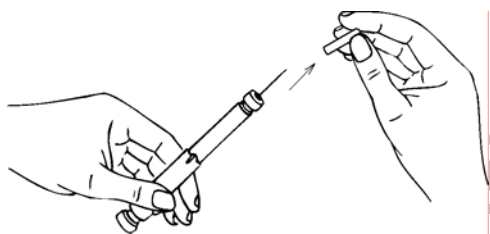


Kuva F

Poista ensin injektioneulan ulompi suojus (kuva G). Poista sitten varovasti injektioneulan sisempi suojus muistaen, että injektioneula tulee tällöin esiin (kuva H). Säilytä ulompi suojus tallessa myöhempää käyttöä varten.



Kuva G



Kuva H

Kynä on nyt valmis käytettäväksi. Koska injektioneulaan ja säiliöön on saattanut kerääntyä pieniä määriä ilmaa säilytyksen aikana, seuraava vaihe on poistaa ilmakuplat. Tätä kutsutaan nimellä Air-Shot.

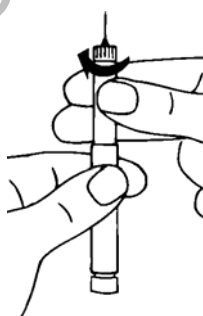
Pidä Viraferon injektioneesteen injektioikynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.

Napauta kynää säiliön kohdalta sormenpäälläsi, jolloin ilmakuplat nousevat säiliön yläosaan aivan injektioneulan alapuolelle (kuva I).



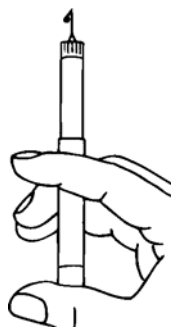
Kuva I

Pidä kiinni kynän vaipasta ja käännä säiliötä, kuten kuvassa J nuolella osoitetaan (myötäpäivään), kunnes kuulet napsahduksen.



Kuva J

Pidä kynää edelleen siten, että injektioneula osoittaa ylöspäin ja paina painonuppi pohjaan asti niin, että näet Viraferon-injektionestepisaran ilmestyvän injektioneulan kärkeen (huomaa tippa injektioneulan kärjessä alla olevassa kuvassa K).

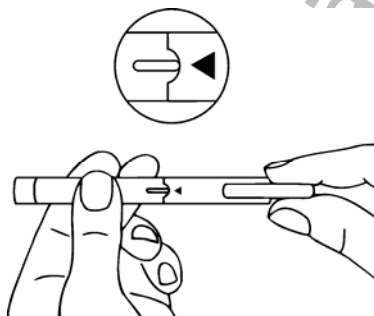


Kuva K

Jos pisaraa ei näy, ota toinen kynä ja palauta viallinen kynä apteekkiin.

Huom.: Säiliössä voi tämän jälkeenkin olla vielä ilmaa, mutta sillä ei ole merkitystä, koska ilma on poistettu injektioneulasta ja annos on siten tarkka.

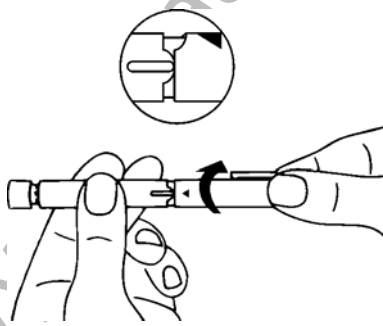
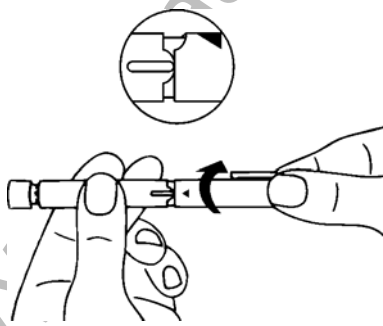
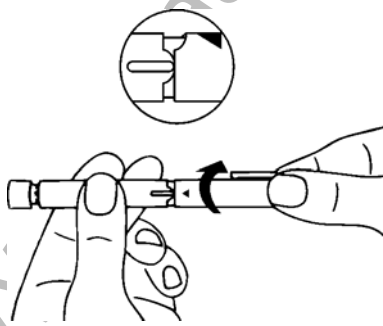
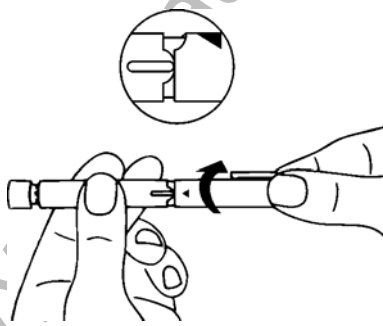
Laita Viraferon injektionesteen moniannoskynän suojuks paikalleen siten, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuva L.



Kuva L

Kynä on nyt valmiina annoksen valintaa varten. Seuraavaa vaihetta varten pidä kiinni säiliön vaipan puolivälistä. Näin painonuppi liikkuu vapaammin ja varmistutaan, että annoksesta tulee oikea.

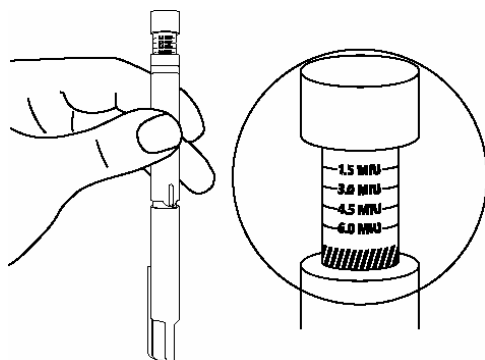
Asettaaksesi oikean annoksen pidä kynää toisella kädellä vaakasuorassa kynän vaipan kohdalta. Kierrä kynän suojusta myötäpäivään toisella kädellä, kuten kuvassa M nuolella osoitetaan. Huomaat, että painonuppi nousee näyttäen annoksen. Valitaksesi oikean annoksen, käännä kynän suojusta alla olevan taulukon mukaisesti:

Kierrosten ja ”napsahdusten” lukumäärä	Vastaavat annokset (miljoona IU), kun käytetään Viraferon injektioestettä moniannoskynässä, 60 miljoonaa IU/kynä:	
1 täysi kierros (5 napsahdusta)	5	
6 napsahdusta	6	
7 napsahdusta	7	
8 napsahdusta	8	
9 napsahdusta	9	
2 täyttä kierrosta (10 napsahdusta)	10	
11 napsahdusta	11	
12 napsahdusta	12	
13 napsahdusta	13	
14 napsahdusta	14	
3 täyttä kierrosta (15 napsahdusta)	15	
16 napsahdusta	16	
17 napsahdusta	17	
18 napsahdusta	18	
19 napsahdusta	19	
4 täyttä kierrosta (20 napsahdusta)*	20	

Kuva M

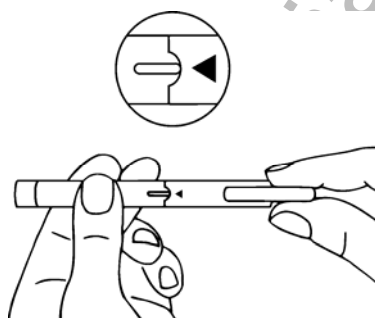
*4 täyttä kierrosta vastaa suurinta annosta, jonka kynästä voi ottaa yhdellä pistokerralla. Kynästä saa sen sisältämän 60 miljoonaa IU:ta 5 - 20 miljoonan IU:n annoksina. Kynästä saa enintään 12 5 miljoonan IU:n annosta enimmillään 4 viikon pituisena käyttöaikana.

Painonupin asteikolta näkyy valittu annos (kuva N). Kun mitataan täysiä kierroksia vastaava annos, painonupin asteikon tulee olla annosviivan kohdalla. Täysien kierrosten välisiä napsahduksia vastaavia annoksia mitattaessa asteikon tulee jäädä kahden annosviivan väliin. Tarkista, että olet valinnut oikean annoksen.



Kuva N

Varmista jokaisen täyden kierroksen jälkeen, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain (kuva O). Jos olet kiertänyt väärän annoksen, kierrä kynän suojusta vastapäivään takaisin niin pitkälle kuin mahdollista, kunnes painonuppi on jälleen pohjassa ja aloita uudelleen. Kun oikea annos on valittu, voit ottaa pistoksen.



Kuva O

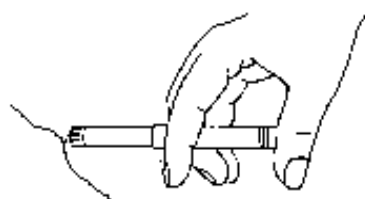
Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään. Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut.

Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Ota kynä toiseen käteen ja pidä sitä kuten tavallista kynää. Työnnä neula ihoon noin 45 asteen kulmassa.

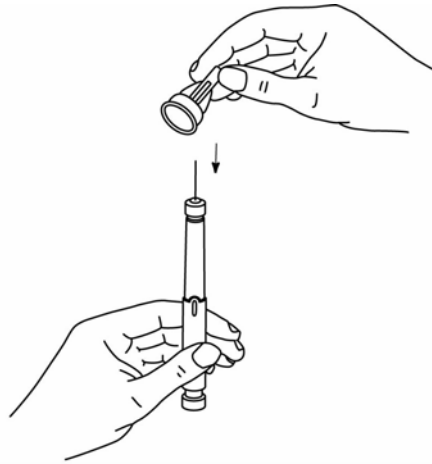
Paina sitten painonuppi pohjaan asti (kuva P).



Kuva P

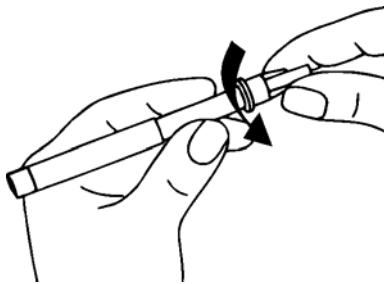
Pidä painonuppi pohjassa ja anna injektioneulan olla paikallaan muutama sekunti, jotta Viraferon injektioneste ehtii hajaantua ihon alle ja vedä injektioneula sitten pois.

Laita ulompi injektioneulan suojus huoolellisesti paikalleen (kuva Q).

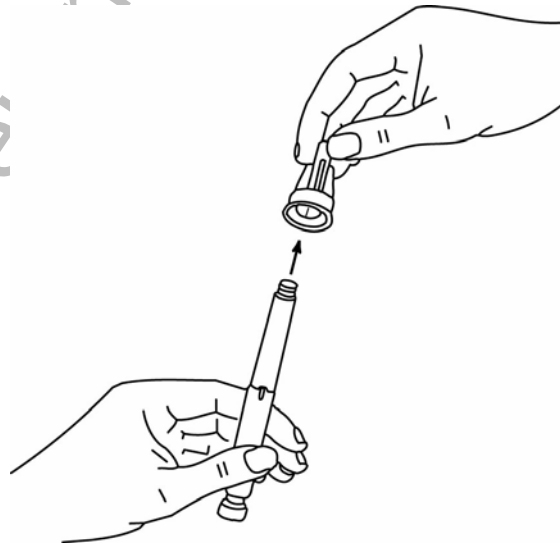


Kuva Q

Poista injektioneula kiertämällä vastapäivään kuten kuvassa R ja vetämällä se sitten varovasti irti kynästä. Laita suojus injektioneulaan ja hävitä injektioneula (kuva S).

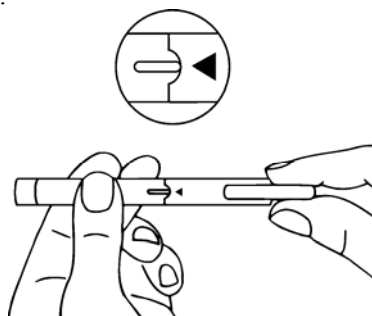


Kuva R



Kuva S

Aseta kynän suojus jälleen paikalleen niin, että kolmio ja annososoitin ovat kohdakkain, kuten kuvassa T. Laita kynä takaisin jääkaappiin.



Kuva T