

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b*:n kovalentti konjugaatio monometoksisipolyetyleniglykolin kanssa. Tämän valmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin (ks. kohta 5.1).

*tuotettuna rDNA-tekniikalla *E. coli*n kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b-geeni.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg sakkaroosia per 0,5 ml.

Työdollinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe

Kirkas ja väritön liuotin

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset (kolmoishoito)

ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa (kolmoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin genotyypin 1 infektion hoitoon aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on kompensoitunut maksasairaus ja jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa tai joiden aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (ks. kohta 5.1).

On tarpeen tutustua ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhteenvetoihin, kun ViraferonPegia käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Aikuiset (kaksoishoito ja monoterapia)

ViraferonPeg on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on krooninen C-hepatiitti ja hepatiitti C-viruksen RNA (HCV-RNA) on positiivinen, mukaan lukien potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio (ks. kohta 4.4).

ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille, aiemmin hoitamattomille potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio ja aikuisille potilaille, joilla aiempi hoito alfainterferonin (pegylöidun tai pegyloimattoman) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä alfainterferonilla ei tehonnut (ks. kohta 5.1).

Interferonia, mukaan lukien ViraferonPeg, käytetään yksinään lääninä silloin kun haittavaikutukset tai vasta-aiheet estävät ribaviriinin käytön.

On tarpeen tutustua ribaviriinin valmisteyhteenvetoon, kun ViraferonPegia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat (kaksoishoito)

ViraferonPeg on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla voi olla palautumatonta. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Kun ViraferonPegia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, on tarpeen tutustua ribaviriinikapseleiden tai -oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

ViraferonPeg annetaan kerran viikossa injektiona ihonalaisesti. Tarvittavan annoksen suuruus aikuisille riippuu siitä, annetaanko se yhdistelmähoitona (kaksoishoitona tai kolmoishoitona) vai yksinään.

Yhdistelmähoito ViraferonPegilla (kaksoishoito tai kolmoishoito)

Kaksoishoito (ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin kanssa): koskee kaikkia aikuisia sekä yli 3-vuotiaita pediatrisia potilaita.

Kolmoishoito (ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa): koskee aikuisia potilaita, joilla on genotyypin 1 krooninen C-hepatiitti.

Aikuiset – Annettava annos

ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko yhdessä ribaviriinikapseleiden kanssa.

Samanaikaisesti ribaviriinin kanssa käytettäväksi tarkoitettun ViraferonPegin annos 1,5 µg/kg voidaan antaa painoluokittain ViraferonPegin vahvuuden mukaan, kuten on esitetty **taulukossa 1**.

Ribaviriinikapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena ruoan kanssa (aamuin illoin).

Taulukko 1 Annostus yhdistelmähoidossa*

Potilaan paino (kg)	ViraferonPeg		Ribaviriinikapselit	
	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	Päivittäinen ribaviriinin kokonaisannos (mg)	Kapseleiden lukumäärä (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40–50	80	0,4	800	4 ^a
51–64	80	0,5	800	4 ^a
65–75	100	0,5	1000	5 ^b
76–80	120	0,5	1000	5 ^b
81–85	120	0,5	1200	6 ^c
86–105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 aamuisin 2 iltaisin

b: 2 aamuisin, 3 iltaisin

c: 3 aamuisin, 3 iltaisin

d: 3 aamuisin, 4 iltaisin

* On tarpeen tutustua bosepreviirin valmisteyhteenvetoon, jossa on bosepreviirin annostukseen kolmoishoidossa liittyvät yksityiskohtaiset tiedot.

Aikuiset – Hoidon kesto – Aiemmin hoitamattomat potilaat

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Potilaat, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla HCV-RNA on laskeutunut alle havaitsemisrajan tai joilla ei havaittu riittävää virologista hoitovastetta 4 tai 12 viikon hoidon jälkeen, saavat erittäin epätodennäköisesti pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ja hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. myös kohta 5.1).

- Genotyyppi 1:
 - Hoitoa jatketaan vielä yhdeksän kuukautta (ts. yhteensä 48 viikkoa) potilailla, joilla HCV-RNA on alle havaitsemisrajan hoitoviikolla 12.
 - Potilailla, joilla HCV-RNA:n taso on havaittavissa, mutta joilla on ≥ 2 logaritmin alenema lähtötasoon verrattuna viikolla 12, hoito pitää arvioida uudelleen viikolla 24 ja jos HCV-RNA on alle havaitsemisrajan, hoitoa jatketaan loppuun asti (ts. yhteensä 48 viikkoa). Jos HCV-RNA on kuitenkin havaittavissa vielä viikolla 24, hoidon lopettamista pitää harkita.
 - Niillä potilailla, joilla on genotyypin 1 infektiota ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) ja joilla HCV-RNA oli muuttunut negatiiviseksi viikolla 4 ja jotka olivat edelleen HCV-RNA-negatiivisia viikolla 24, hoito voidaan joko lopettaa tähän 24 viikon jaksoon tai sitä voidaan jatkaa vielä toiset 24 viikkoa (ts. hoidon kesto yhteensä 48 viikkoa). Kahdenkymmenen neljän (24) viikon pituiseen hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon pituiseen hoitoon (ks. kohta 5.1).
- Genotyyppit 2 ja 3:
On suositeltavaa antaa kaksoishoitoa kaikille potilaille 24 viikkoa, lukuun ottamatta samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita, joita tulisi hoitaa 48 viikkoa.

- Genotyyppi 4:
Potilaiden, joilla on genotyypin 4 virus, hoitaminen on yleensä vaikeampaa ja rajalliset tutkimustiedot tästä ryhmästä (n=66) osoittavat, että heillä kaksoishoidon kesto olisi sama kuin genotyypin 1 potilailla.

Aikuiset – Hoidon kesto – samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksoishoito: Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastaville potilaille on suositeltavaa antaa kaksoishoitoa 48 viikkoa riippumatta genotyypistä.

Hoitovasteen ennustettavuus samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa – Viikolla 12 saavutetun varhaisen virologisen hoitovasteen (määritettynä virusmäärän 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta. ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 99 % (67/68; tutkimus 1) (ks. kohta 5.1). Positiivisen ennustava arvo 50 % (52/104; tutkimus 1) todettiin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saivat kaksoishoitoa.

Aikuiset – Hoidon kesto – uusintahoito

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen vasteen ennustettavuus – Kaikkien potilaiden, genotyypistä riippumatta, joilla seerumin HCV-RNA on ollut alle havaitsemisrajan viikolla 12, tulee saada kaksoishoitoa 48 viikkoa. Uusintahoitoa saavilla potilailla, joilla ei saada virologista vastetta (ts. HCV-RNA alle havaitsemisrajan) viikolla 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen saaminen 48 viikon pituisen hoidon jälkeen on epätodennäköistä (ks. myös kohta 5.1). Potilailla, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla hoito ei ole tehonnut, ei ole tutkittu pidempää kuin 48 viikon pituista uusintahoitoa pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä.

Pediatriset potilaat (vain kaksoishoito) – Annettava annos

ViraferonPegin annos 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille lasketaan ihon pinta-alan mukaan ja ribaviriinin annos painon mukaan. Suositeltava ViraferonPegin annos on 60 µg/m²/viikko ihon alle yhdessä ribaviriiniannoksen 15 mg/kg/vfl saun kautta ruoan kanssa jaettuna kahteen annokseen (aamuisin ja iltaisin).

Pediatriset potilaat (vain kaksoishoito) – Hoidon kesto

- Genotyyppi 1:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Lasten ja nuorten tavallisen interferoniyhdistelmähoitoon klinisten tulosten perusteella (negatiivinen ennustava arvo 96 % interferonin ja ribaviriinin) potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, on todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta. Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2 tai 3:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on 24 viikkoa.
- Genotyyppi 4:
Kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin vain 5 lasta ja nuorta, joilla oli genotyypin 4 virus, ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitolla. Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.

ViraferonPeg yksinään – Aikuiset

Annettava annos

Käytettäessä pelkkää ViraferonPegia annos on 0,5 tai 1,0 µg/kg/viikko. Pienin saatavilla oleva

ViraferonPegin vahvuus on 50 µg/0,5 ml. Siten niillä potilailla, joille on määrätty 0,5 µg/kg/viikko, annokset täytyy sovittaa tilavuuden mukaan kuten on esitetty **taulukossa 2**. Käytettäessä annosta 1,0 µg/kg tilavuudet voidaan sovittaa vastaavanlaisesti tai käyttää eri vahvuuksia, kuten on esitetty **taulukossa 2**. Pelkkää ViraferonPegia ei ole tutkittu samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla.

Taulukko 2 Annostus monoterapiassa

	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)
30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,2
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Pienin mahdollinen kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopulloa.

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan vielä vähintään kolme kuukautta (ks. yhteensä kuusi kuukautta) potilailla, joilla saadaan virologinen hoitovaste viikolla 12. Päätöksen hoidon jatkamisesta yhteen vuoteen tulee perustua ennustaviin tekijöihin (esim. genotyyppi, ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Annoksen sovittaminen kaikilla potilailla (monoterapia sekä yhdistelmähoito)

Jos ilmaantuu vakavia haittavaihteluksia tai laboratorioarvojen muutoksia käytettäessä pelkkää ViraferonPegia tai yhdistelmähoitoa, ViraferonPegin ja/tai ribaviriinin annoksia pitää muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaihtelut lievittyvät. Bosepreviiri-annoksen pienentämistä ei suositella. Bosepreviiriä ei saa antaa ilman ViraferonPegia ja ribaviriinia.

Koska hoidon jatkuminen voi olla tärkeää hoidon lopputulokselle, ViraferonPegin ja ribaviriinin annokset tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua normaaliannosta. Kliinisissä tutkimuksissa kehitettiin ohjeet annoksen sovittamiselle.

Taulukko 2a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella yhdistelmähoidossa

Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain ViraferonPegin annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoito, jos:
Hemoglobiini	$\geq 8,5$ g/dl ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini potilailla, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus Lapset ja nuoret: ei oleellinen	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl neljän viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)		< 12 g/dl neljä viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen
Leukosyytit	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilit	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (aikuiset) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)	$< 25 \times 10^9/l$ (aikuiset) $< 50 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)
Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja
Bilirubiini – epäsuora	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (yli 4 viikon ajan)
Seerumin kreatiniini	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatiniinipuhdistuma	-	-	Keskeytä ribaviriini, jos kreatiniinipuhdistu ma < 50 ml/minuutti
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	-	-	2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja

Kommentti 1: Aikuisilla potilailla ribaviriinin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1 400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa ribaviriinin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla ribaviriinin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n kapselin aamulla ja kaksi 200 mg:n kapselia illalla.

Lapsilla ja nuorilla ribaviriiniannos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla ribaviriinin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Kommentti 2: Aikuisilla potilailla ViraferonPegin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 1 µg/kg/viikko. Tarvittaessa ViraferonPegin annosta pienennetään toisen kerran tasolle 0,5 µg/kg/viikko. Potilaat, jotka saavat pelkkää ViraferonPegia: Katso ohjeet annoksen

pienentämiseksi kohdasta Ohjeet annoksen pienentämiseksi monoterapiassa.
Lapsilla ja nuorilla ViraferonPegin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 40 µg/m²/viikko ja toisella kerralla ViraferonPegin annos pienennetään tasolle 20 µg/m²/viikko.

ViraferonPeg-annoksen pienentäminen aikuisilla voidaan toteuttaa pienentämällä annoksen tilavuutta tai käyttämällä pienempää vahvuutta, kuten on esitetty **taulukossa 2b**. ViraferonPeg-annoksen pienentäminen lapsilla ja nuorilla toteutetaan muuttamalla suositeltavaa annosta alkuannoksesta 60 µg/m²/viikko kahdessa vaiheessa, ensin tasolle 40 µg/m²/viikko, sitten tarvittaessa tasolle 20 µg/m²/viikko.

Taulukko 2b Kaksivaiheinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen aikuisilla yhdistelmähoidossa

Ensimmäinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen tasolle 1 µg/kg				Toinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen tasolle 0,5 µg/kg			
Paino (kg)	Viraferon-Pegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annostel-tava Viraferon-Pegin määrä (µg)	Annostel-tava Viraferon-Pegin tilavuus (ml)	Paino (kg)	Viraferon-Pegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annostel-tava Viraferon-Pegin määrä (µg)	Annostel-tava Viraferon-Pegin tilavuus (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,5	> 105	80	64	0,4

Ohjeet ViraferonPeg-annoksen pienentämiseksi monoterapiassa aikuisilla

Ohjeet annoksen muuttamisesta aikuisilla potilailla, jotka saavat pelkkää ViraferonPegia, on esitetty **taulukossa 3a**.

Taulukko 3a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella aikuisilla käytettäessä pelkkää ViraferonPegia

Laboratorioarvo	Pienennä ViraferonPegin annos puoleen, jos:	Keskeytä ViraferonPeg, jos:
Neutrofiilit	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää ViraferonPegia 0,5 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen, kuten on esitetty **taulukossa 3b**.

Taulukko 3b ViraferonPeg-annoksen pienentäminen (0,25 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 0,5 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava ViraferonPegin määrä (µg)	Annosteltava ViraferonPegin tilavuus (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää ViraferonPegia 1,0 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen tai käyttämällä pienempää annosvahvuutta kuten on esitetty taulukossa 3c.

Taulukko 3c ViraferonPegin annoksen pienentäminen (0,5 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 1,0 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava ViraferonPegin määrä (µg)	Annosteltava ViraferonPegin tilavuus (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,2
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
107–120**	80	64	0,4

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

ViraferonPeg yksinään

ViraferonPegia tulee antaa varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), ViraferonPegin aloitusannosta pienennetään 25 %. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti), ViraferonPegin aloitusannosta pienennetään 50 %. Ei ole saatavilla tietoja ViraferonPegin käytöstä potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien hemodialyysihoidossa olevat, tulee tarkkailla huolellisesti. Jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, ViraferonPeg-hoito keskeytetään.

Yhdistelmähoito

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa (ks. ribaviriinin valmisteyhtenveto). Kun valmistetta käytetään yhdistelmähoitona, heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta.

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPeg-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi ViraferonPegia ei tule käyttää näillä potilailla.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

ViraferonPegin farmakokinetiikka ei ole osoittautunut merkittävästi iästä riippuvaiseksi. Iäkkäillä potilailla ViraferonPegin kerta-annoksilla saadut kokemukset viittaavat siihen, että ViraferonPeg-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

ViraferonPegia voidaan käyttää yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille pediatrisille potilaille.

Antotapa

ViraferonPeg annetaan injektiona ihon alle. Katso käsittelyohjeet kohdasta 6.6. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi pistää ViraferonPegin itse, tarvittaessa terveydenhoitohenkilökunnan seurannassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin interferonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille;
- Vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4.1);
- Vaikeat potilasta heikentävät sairaudet;
- Autoimmuunihepatiitti tai aiempi autoimmuunisairaus;
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi;
- Kilpirauhasen sairaus, jos sitä ei pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa;
- Epilepsia ja/tai keskushermoston toiminnan häiriö.
- HCV/HIV-infektiota sairastavat potilaat, joilla on kirroosi ja Child-Pugh -arvo ≥ 6 .
- ViraferonPegin samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

- Nykyinen tai aikaisempi vaikea psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito

Tutustu myös ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhtenvetoihin, jos ViraferonPegia käytetään yhdistelmähoitona kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vaikeita keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla ViraferonPeg-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Muitakin keskushermostohäiriöitä mukaan lukien aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, 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 terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai

murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää ViraferonPeg-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus

Jos hoito peginterferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- ViraferonPegia ei saa käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta 4.3). Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla raportoitiin itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana sekä 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla, lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten häiriöiden esiintyminen ja mahdollinen huumaaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja se on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tila on arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret)

Jopa 48 viikkoa kestäneen hoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla. Käytettävissä olevat pitkäaikaiset tiedot pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetuista lapsista viittaavat huomattavaan kasvun hidastumiseen. Potilaista 32 %:lla (30/94) todettiin 5 vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta yli 15 persentiiliin pieneneminen iänmukaisen pituuden persentiilissä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteiden arvioiminen lapsilla

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Vaikka tietoa on vain vähän, 5 vuotta kestäneessä havainnoivassa seurantatutkimuksessa ei todettu näyttöä pitkäaikaisesta vaikutuksesta seksuaaliseen kypsymiseen.

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

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä valikoiduissa 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.

Akuutti yliherkkyys

Akuutteja yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) on havaittu harvinaisina potilailla interferoni alfa-2b-hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy tällainen reaktio ViraferonPeg-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman takia.

Verenkiertoelimet

Kuten interferoni alfa-2b:llä, aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai aiempia tai jatkuvia rytmihäiriöitä, on syytä tarkkailla huolellisesti ViraferonPeg-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilailta, joilla on todettu sydämessä poikkeavaa, otetaan EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa ViraferonPeg-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Tietoja käytöstä lapsille ja nuorille, joilla on aiempi sydänsairaus, ei ole.

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPeg lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla. Kaikkien interferonien tavoin ViraferonPeg-hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia veren hyytymistekijöiden muutoksia. Maksasyntyisiä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferoni-hoidon aikana yleisesti kuvattuun vilustumisen kaltaiseen oireyhtymään, on pitkäaikaisen kuumeen mahdolliset muut syyt suljettava pois.

Nesteytys

ViraferonPeg-hoitoa saavien potilaiden nestetasapainesta on huolehdittava, sillä joillain alfainterferoneja saaneilla potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteytys saattaa olla tarpeen.

Keuhkomuutokset

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumonaa, joskus fataaleja, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla. Jos potilaalla ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai ilmaantuu merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset näyttäisivät häviävän, kun alfainterferonihoidon lopetetaan välittömästi ja potilaalle aloitetaan kortikosteroidilääkitys.

Autoimmuunisairaus

Autovastareaktioiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Jatkettavan interferonihoidon hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Muutokset kilpirauhasen toiminnassa 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, kuulolärjestelmään, selkäydinalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Muutokset silmissä

Silmiin liittyviä häiriöitä mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, verkkokalvon eksudaatteja, seroosia verkkokalvon irtaamia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on joskus havaittu alfainterferoneilla hoidetuilla (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa silmäoireita mukaan lukien näöntarkkuuden heikkenemistä tai muutoksia

näkökentässä, hänen silmänsä on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. ViraferonPeg-hoitoa saavien potilaiden silmät on suositeltavaa tutkia ajoittain, erityisesti niiden, joiden oireisiin saattaa sisältyä retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. ViraferonPeg-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Muutokset kilpirauhasen toiminnassa

Alfainterferonihoitoa saaneille kroonista C-hepatiittia sairastaville aikuisille potilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, joko vajaa- tai liikatoimintaa. Noin 21 %:lla ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidiaa stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 2 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen ViraferonPeg-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH-taso. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä ViraferonPeg-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkkeellä pidetyksi normaalirajoissa. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Aineenvaihduntahäiriöt

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

Samanaikainen HCV/HIV -infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi

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

Maksan dekompensoitio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitio ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompensoitioon vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoidon, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompensoitioon, tulee hepatiittihoidon lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviriini- ja HAART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vain suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Tämän yhdistelmähoidon ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tietoa ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta tulee siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ViraferonPegin ja ribaviriinin kanssa.

Samanaikainen HCV/HBV –infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavin seurauksin) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu ViraferonPegia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaista ja suun limakalvoja käytettäessä ViraferonPegin 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.

Elinsiirtopotilaat

Pelkän ViraferonPegin tai ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa C-hepatiitin hoidossa maksa- tai muilla elinsiirtopotilailla ei ole tutkittu. Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Muuta

Koska on raportoitu alfainterferonin pahentavan psoriaasia ja sarkoidoosia, ViraferonPegin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, verenkemian sekä kilpirauhasen toimintakokeet on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen ViraferonPeg-hoidon aloitusta, ovat:

- Trombosyytit $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilit $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH-pitoisuus viitevälillä

Laboratoriokokeet tehdään hoitoviikoilla 2 ja 4 ja tämän jälkeen määräjain hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Pitkäkestoinen ylläpitohoito monoterapiana

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että matala-annoksinen (0,5 µg/kg/viikko) peginterferoni alfa-2b ei ole tehokas pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana (hoidon keskimääräinen kesto 2,5 vuotta) ehkäisemään taudin etenemistä kompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ollut tehonnut. Hoidolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ensimmäisen kliinisen tapahtuman kehittymiseen (maksan dekompenzaatio, hepatosellulaarinen karsinooma, kuolema ja/tai maksansiirto) verrattuna tilanteeseen ilman hoitoa. ViraferonPegia ei näin ollen tule käyttää pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana.

Tärkeää tietoa joistakin ViraferonPegin aineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi

imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin puute, ei tule käyttää tätä lääkettä.
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Telbivudiini

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi ViraferonPegin ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Metadoni

Kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, jotka saivat ylläpitohoitona metadonia vakioannoksina ja joita ei ollut aiemmin hoidettu peginterferoni alfa-2b:llä, ViraferonPegin antoannoksena 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko ihon alle 4 viikon ajan suurensi R-metadonin AUC-arvoa noin 15 % (95 % CI; AUC-suhde-estimaatti 103–128 %). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaita on kuitenkin tarkkailtava lisääntyvän sedatiivisen vaikutuksen merkkien ja oireiden sekä hengityslaman varalta. Erityisesti metadonia suurina annoksina saavilla potilailla on otettava huomioon QT_C-ajan pidentymisen vaara.

Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) mahdolliset metabolisten entsyymien substraatteihin kohdistuvat yhteisvaikutukset arvioitiin kolmessa kliinisen farmakologian moniannostutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa selvitettiin moniannosteluna annetun peginterferoni alfa-2b:n

(ViraferonPegin) vaikutuksia C-hepatiittia sairastavilla tutkittavilla (1,5 mikrogrammaa/viikko) tai terveillä tutkittavilla (1 mikrogrammaa/viikko tai 3 mikrogrammaa/viikko) (**taulukko 4**).

Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) ja tolbutamidin, midatsolaamin tai dapsonin välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun peginterferoni alfa-2b:tä (ViraferonPegia) annetaan lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C9:n, CYP3A4:n ja N-asetyylitransferaasin välityksellä. Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) samanaikainen anto kofeiinin tai desipramiinin kanssa suurensi kofeiini- ja desipramiiniä kertymistä jonkin verran. Kun potilaille annetaan ViraferonPegia CYP1A2:n tai CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa, sytokromi P₄₅₀-aktiivisuus ei vähene niin paljon, että sillä olisi todennäköisesti kliinisesti vaikutusta, lukuun ottamatta lääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (**taulukko 5**).

Taulukko 4 Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamidi (CYP2C9:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	0,98# (0,81; 1,00)	Ei oleellinen
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	0,095 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfaani-hydrobromidi (CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	Ei oleellinen
Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,016)
Midatsolaami (CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,033)
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoni (N-asetyyli transferaasin substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Laskettu 48 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Laskettu 24 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Taulukko 5 Varotoimet samanaikaiselle käytölle (ViraferonPegä on annettava varoen, kun sitä annetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa)

Lääkkeet	Merkit, oireet ja hoito	Mekanismi ja riskitekijät
Teofylliini	Teofylliinin anto yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa saattaa suurentaa teofylliinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa teofylliiniä samanaikaisesti ViraferonPeg-valmisteen kanssa. Kun teofylliiniä annetaan yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa, on tutustuttava teofylliinin pakkausselosteeseen.	ViraferonPeg-valmisteen CYP1A2:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää teofylliinin metaboliaa.
Tioridatsiini	Tioridatsiinin anto yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tioridatsiinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa tioridatsiiniä samanaikaisesti ViraferonPeg-valmisteen kanssa. Kun tioridatsiiniä annetaan yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa, on tutustuttava tioridatsiinin pakkausselosteeseen.	ViraferonPeg-valmisteen CYP2D6:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää tioridatsiinin metaboliaa.
Teofylliini, antipyriini, varfariini	Kun näitä lääkkeitä on annettu yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, niiden kohonneita pitoisuuksia veressä on ilmoitettu, joten on noudatettava varovaisuutta.	Muiden lääkkeiden metaboloituminen maksassa saattaa heikentyä.
Tsidovudiini	Kun tsidovudiiniä annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, luuytimen toimintaan kohdistuva vaimentava vaikutus saattaa tehostua, ja verisolujen, kuten valkosolujen, määrä saattaa vähentyä voimakkaammin.	Vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta molemmilla lääkkeillä katsotaan olevan luuydintä lamaavia vaikutuksia.
Immunosuppressiohoito	Kun immunosuppressiohoitoa annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, immunosuppressiohoidon vaikutus saattaa heikentyä elinsiirtopotilailla (esim. munuais- tai luuydinsiirtopotilailla).	Siirteenhyljintäreaktioiden indusoituminen katsotaan mahdolliseksi.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu ViraferonPegin ja ribaviriinin välillä toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti ribaviriini lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosiiini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribaviriinin ja didanosiiinin samanaikaista

käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa hoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

ViraferonPeg-valmisteen käyttöä hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan vain mikäli he käyttävät tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Naispotilaiden tai ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkeyhdistelmän aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskauden aikana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös ViraferonPegillä on tämä vaikutus.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. ViraferonPegia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Tästä syystä ribaviriinihoito on kontraindisoitu raskaana oleville naisille.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ViraferonPeg-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta ViraferonPeg-hoidon aikana, tulee välttää autolla ajosta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset

Kolmoishoito

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedoon.

Kaksoishoito ja monoterapia

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita havaittiin yli puolella aikuisista koehenkilöistä ViraferonPegillä ja ribaviriinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, olivat väsymys,

päänsärky ja pistokohdan reaktio. Muita haittavaikutuksia, joita esiintyi yli 25 %:lla koehenkilöistä, olivat pahoinvointi, vilunväreet, unettomuus, anemia, kuume, lihassärky, astenia, kipu, alopesia, ruokahaluttomuus, painon lasku, masentuneisuus, ihottuma ja ärtyneisyys. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia vaikeusasteeltaan ja olivat hoidettavissa ilman tarvetta annosten muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen. Väsymystä, alopesiaa, kutinaa, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, painon laskua, ärtyneisyyttä ja unettomuutta esiintyi huomattavasti vähemmän potilailla, jotka saivat pelkkää ViraferonPegia kuin yhdistelmähoitoa saaneilla (ks. taulukko 6).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää ViraferonPegia sekä ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet. Nämä haittavaikutukset on lueteltu **taulukossa 6** jaoteltuna elinjärjestelmän ja yleisyyden perusteella (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset aikuisilla, sekä valmisteen markkinoillaoloaikana raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää ViraferonPegia sekä ViraferonPeg + ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet

Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio*, nielutulehdus*
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti
Melko harvinainen:	Pistokohdan infektio, ylähengitystieinfektio
Tuntematon:	B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombositopenia, lymfadenopatia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia
Tuntematon:	Idiopattinen punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi
Tuntematon:	Akuutit yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema, anafylaksi ja anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki, idiopaattinen trombositopeeninen purppura, tromboottinen trombositopeeninen purppura, systeeminen lupus erythematosus
Immuniteetti	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hypokalsemia, hyperurikemia, kuivuminen, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinainen:	Diabetes, hypertriglyseridemia
Harvinainen:	Diabeettinen ketoasidoosi

Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masentuneisuus, ahdistuneisuus*, mielialan horjuvuus*, keskittymiskyvyn heikkeneminen, unettomuus
Yleinen:	Aggressio, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan muutos, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itkeminen
Melko harvinainen:	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoosi, hallusinaatiot, paniikkikohtaukset
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset, mania
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtäminen, migreeni, ataksia, sekavuus, neuralgia, tuntoharha, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristus
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, enkefalopatia
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, valonarkuus, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä, kuivasilmäisyys
Melko harvinainen:	Verkkokalvon eksudaatit
Harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, verkkokalvon verenvuodot, retinopatia, verkkokalvoaltimon tai -laskimon tukkeuma, optinen neuritti, papilloedeema, makulaarinen edeema
Tuntematon:	Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuuloa heikkeneminen/menetys, tinnitus, huimaus
Melko harvinainen:	Kuulo korvassa
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, rytmihäiriö, perikardiitti
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Äänen käheys, nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorea, lisääntynyt erityys ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Tuntematon:	Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Oksentelu*, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen*
Yleinen:	Ruoansulatushäiriö, gastroesofageaalinen refluksisairaus, suutulehdus, suun haavaumat, kipu kielessä, verenvuoto ikenistä, ummetus, ilmavaivat, peräpukamat, huulitulehdus, vatsan turvotus, ientulehdus, kielitulehdus, hammashäiriö
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti
Tuntematon:	Kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hyperbilirubinemia, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*
Yleinen:	Psoriaasi, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus, punoittava ihottuma, ekseema, yöhikoilu, liikkahikoilu, akne, furunkuloosi, eryteema, urtikaria, epänormaali kavainrakenne, kynnen häiriö
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihassärky, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasten heikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyysi, myosiitti, nivelreuma
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamis tarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, menorragia, kuukautishäiriöt, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimeen liittyvä häiriö, seksuaalinen toimintahäiriö, eturauhastulehdus, erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikasta riippuvat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan reaktio*, pistokohdan tulehdus, väsymys, astenia, ärtyisyys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, kipu
Yleinen:	Rintakipu, epä mukava tunne rinnassa, kipu pistokohdassa, huonovointisuus, kasvojen turvotus, perifeerinen turvotus, epänormaali tunne, jano
Harvinainen:	Pistokohdan nekroosi
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kliinisissä tutkimuksissa pelkkää ViraferonPegia saaneilla potilailla.
#Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus aikuisilla

Useimmat neutropenia- ja trombosytopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat suositusten mukaiset annokset ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]).

Kliinisessä tutkimuksessa henkeä uhkaavia psyykkisiä tapahtumia raportoi hoidon aikana noin 1,2 % ViraferonPegia tai interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneista potilaista. Näihin tapahtumiin kuuluivat itsetuhoajatus ja itsemurhayritys (ks. kohta 4.4).

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.

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Silmiin liittyviä häiriöitä, joita on harvoin raportoitu alfainterferonien käytön yhteydessä, ovat verkkokalvon häiriöt (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvon verenvuodot, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumat, verkkokalvon eksudaatit, näöntarkkuuden heikentyminen tai näkökentän kapeneminen, optinen neuritti ja papilloedeema (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 sekä Vogt-Koyanagi-Haradon oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä $\geq 5\%$ raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamyyli transferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyyttinen maksatulehdus (6 %), lipaasin lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mitokondriotoksisuus

Mitokondriotoksisuutta ja maitohapon asidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä ribaviriiniin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa

Vaikka hematologistoksisuutta (neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennen aikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla kuin interferon-alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua alle tason 500 solua/mm^3 todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombosityyttien määrän laskua alle tason $50\,000/\text{mm}^3$ todettiin 4 %:lla (8/194) ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini $< 9,4 \text{ g/dl}$) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen

ViraferonPegin käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen laskun tai hoidon lakkauttamisen myötä. ViraferonPegin käytöllä yhdessä ribaviriinin kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat $< 200/\mu\text{l}$, on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4).

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ViraferonPegin ja ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä hättäväikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaissurantaan tutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukaisen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiiliä pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaissurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaissurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvon pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaissurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät hättäväikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon hättäväikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista hättäväikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vähemmän hättäväikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan punoitus (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita hättäväikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Hättäväikutustaulukko

Seuraavia hoidosta aiheutuneita hättäväikutuksia raportoitiin kliinisessä tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ViraferonPegia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona. Hättäväikutukset on lueteltu **taulukossa 7** elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisisä tutkimuksissa ViraferonPegilla yhdessä ribaviriinin kanssa

Infektiot	
Yleinen:	Sieni-infektio, influenssa, herpes suussa, välikorvatulehdus, streptokokkinieletulehdus, nasofaryngiitti, sinuiitti
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, leukopenia, neutropenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Itsetuhoajatus ^s , itsemurhayritys ^s , masennus, aggressiivisuus, mielialan horjuvuus, kiukkuisuus, agitaatio, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Makuhäiriö, pyörtyminen, tarkkaavaisuuden häiriö, uneliaisuus, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, parestesia, hypoestesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, vapina
Silmät	
Yleinen:	Kipu silmässä
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Verisuonien	
Yleinen:	Punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Yskä, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä, rinorrea
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	Ripuli, aftoosinen suutulehdus, keiloosi, suun haavaumat, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Dyspepsia, ientulehdus

Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kuiva iho
Yleinen:	Kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, akne, eryteema
Melko harvinainen:	Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihon hilseily, pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon värjäytyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu
Yleinen:	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, selkäkipu
Melko harvinainen:	Lihasten kontraktuura, lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen:	Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Naiset: Dysmenorrea
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan punoitus, väsymys, kuume, vilunväreet, influenssan kaltainen sairaus, astenia, kipu, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Pistokohdan reaktio, pistokohdan kutina, pistokohdan ihottuma, pistokohdan kuivuus, pistokohdan kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Kinokoliikki, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvunopeuden hidastuminen (pituuden ja/tai painon vähentyminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidiaa stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasvasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Melko harvinainen:	Ruhje

[§]luokkavaikutus alfa-interferoni-valmisteilla – raportoitu aikuisilla ja lapsilla tavanomaisen interferonihoidon yhteydessä; raportoitu ViraferonPeg-hoidon yhteydessä aikuisilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus lapsilla ja nuorilla

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia ViraferonPegin/ribaviriinin kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vain muutamia laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jopa 10,5 kertaa suositellun annoksen suuruisia annoksia on raportoitu. Suurin raportoitu vuorokausiannos on 1 200 mikrogrammaa yhtenä päivänä. ViraferonPegin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittatapahtumat ovat yleisesti olleet ViraferonPegin tunnetun haittavaikutusprofiilin mukaisia. Tapahtumien vaikeusaste voi kuitenkin olla lisääntynyt. Lääkkeen eliminaation nopeuttamiseen käytettävistä tavanomaisista menetelmistä, esim. dialyysistä, ei ole osoitettu olevan hyötyä. ViraferonPegille ei ole olemassa erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi oireenmukainen hoito ja potilaan huolellinen seuranta ovat suositeltavia yliannostustapauksissa. Myrkytystietokeskuksen konsultointi on suositeltavaa, mikäli sellainen on käytettävissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, Interferonit, ATC-koodi: L03AB10

Rekombinantti interferoni alfa-2b on kovalentti konjugaatti monometoksisipolyetyleniglykolin kanssa. Keskimääräinen substituutioaste on yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden. Keskimääräinen molekyylipaino on noin 31 300 daltonia, josta proteiiniosa muodostaa noin 19 300.

Vaikutusmekanismi

Sekä *in vitro* että *in vivo* tutkimukset osoittavat, että ViraferonPegin biologinen aktiivisuus on peräisin sen interferoni alfa-2b-puoliskosta.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet laajaa spesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

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 osallisena interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

ViraferonPegin farmakodynamiikkaa arvioitiin nousevina kerta-annoksina terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa seurattiin suusta mitatun lämpötilan muutoksia, efektoriproteiinien kuten seerumin neopteriinin ja 2'5'-oligoadenylaattisyntetaasin (2'5'-OAS) pitoisuuksia, sekä valkosolujen ja neutrofiilien määrää. Koehenkilöillä, jotka saivat ViraferonPeg-hoitoa, todettiin lievä annoksesta riippuva nousu kehon lämpötilassa. Annettaessa ViraferonPegia kerta-annoksina 0,25 – 2,0 mikrogrammaa/kg/viikko seerumin neopteriinipitoisuus suureni annosriippuvasti. Neutrofiilien ja valkosolujen määrän väheneminen neljännen viikon lopussa korreloi ViraferonPegin annoksen kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus – Aikuiset

Kolmoishoito ViraferonPegilla, ribaviriinilla ja bosepreviirillä

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Monoterapia ViraferonPegilla sekä kaksoishoito ViraferonPegilla ja ribaviriinilla

Aiemmin hoitamattomat potilaat

ViraferonPegilla on tehty kaksi keskeistä tutkimusta, joista toisessa (C/I97-010) annettiin ViraferonPegia yksinään ja toisessa (C/I98-580) yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA

polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

ViraferonPegin monoterapiatutkimuksessa yhteensä 916 aiemmin hoitamattonta kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta sai ViraferonPegia (0,5, 1,0 tai 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) vuoden ajan, jonka jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Lisäksi 303 potilasta sai interferoni alfa-2b:tä (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) vertailuvalmisteenä. Tämä tutkimus osoitti ViraferonPegin olleen parempi kuin interferoni alfa-2b (**taulukko 8**).

ViraferonPegin yhdistelmähoitotutkimuksessa 1 530 aiemmin hoitamattonta potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmähoidoista:

- ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg/vrk), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sen jälkeen 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 514).
- Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 505).

Tässä tutkimuksessa ViraferonPegin (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) ja ribaviriinin yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä (**taulukko 8**), erityisesti potilailla, joilla oli genotyyppi 1 infektio (**taulukko 9**). Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan ViraferonPegin tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla ribaviriiniannos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkittävästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriiniannos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 9**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 8 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (% potilaista, joilla HCV negatiivinen)

Hoito-ohjelma	ViraferonPeg yksinään				ViraferonPeg + ribaviriini		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Potilaiden lukumäärä	304	297	315	303	511	514	505
Vaste hoidon lopussa	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Pitkäkestoinen vaste	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

1,5 ViraferonPeg 1,5 mikrogrammaa/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 mikrogrammaa/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 mikrogrammaa/kg

I Interferoni alfa-2b 3 MIU

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

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

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

Taulukko 9 Pitkäkestoinen hoitovaste ViraferonPeg + ribaviriini (ribaviriinin annoksen, genotyypin ja virusmäärän mukaan)

HCV-genotyyppi	Ribaviriinin annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

Pelkällä ViraferonPegilla tehdyssä tutkimuksessa ViraferonPeg 1,5 mikrogrammaa/kg annoksella oli yleisesti vähemmän haitallista vaikutusta elämänlaatuun kuin ViraferonPegilla 1,0 mikrogrammaa/kg kerran viikossa tai interferoni alfa-2b:llä 3 MIU kolme kertaa viikossa.

Erilliseen tutkimukseen otettiin 224 genotyypin 2 tai 3 potilasta. He saivat ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia 800 mg–1 400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1 400 mg:n annoksen) (taulukko 10). 27 %:lla potilaista oli bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi (Knodell 3/4).

Taulukko 10 Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi HCV-genotyypin ja virusmäärän mukaan*

ViraferonPeg 1,5 µg/kg kerran viikossa ja ribaviriini 800–1 400 mg/vrk			
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttuivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämisiä 5 % vs. 14 %,

annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyypin 1 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia painon mukaan. Pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä pitkäkestoinen virologinen vaste oli 92 % (89/97). Tämän potilasryhmän hyvä vaste todettiin välianalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Aikaisempien rajallisten tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saattaa liittyä parempi pitkäkestoinen hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3 070 aiemmin hoitamaton, genotyyppi 1:n kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon ajan [ViraferonPeg 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1 400 mg ribaviriiniannoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a:ta 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1 000–1 200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. taulukko 11).

Taulukko 11 Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Hoitoryhmä	% (määrä) potilaista		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribaviriini	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Vaste hoidon lopussa	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Taudin uusiutuminen	24 (123/512)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (407/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR potilailla, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR-määritys, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml)

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtötasoon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samalla tasolla. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n hoitamisessa) omaavat potilaat, joita hoidettiin ViraferonPegilla (1,5 µg/kg) yhdessä ribaviriinin kanssa saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen verrattuna ViraferonPegia 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat ViraferonPegia 1,5 µg/kg yhdessä ribaviriinin kanssa ja joilla oli kirroosi, normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Potilailla, joilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan, tauti uusiutui 24 %:lla.

Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Aiemmin hoitamattomat potilaat: Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Näiden ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. taulukko 12).

Taulukko 12 Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg ViraferonPegia ja 800-1 400 mg ribaviriinia

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoito-viikolla	Ei pitkäkestoista vastetta	Negatiivinen ennustava arvo	Vaste hoitoviikolla	Pitkäkestoinen vaste	Positiivinen ennustava arvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2,3**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyyppissä 1 hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyyppissä 2, 3 hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esitetyt tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikolla 4 tai 12.

[†] Näitä kriteereitä on käytetty protokollassa: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $< 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $\geq 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Pelkkää ViraferonPegia saaneilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 98 %.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 13**. 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 ViraferonPegia (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) 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 ViraferonPegia (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800–1 200 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 13 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ viikko) + ribaviriini (800 mg)	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	ViraferonPeg (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800– 1 200 mg) ^d	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800– 1 200 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 % (8/120)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	45 % (25/76)	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 ViraferonPegia ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko ViraferonPegia.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Histologinen vaste: Tutkimuksessa 1 otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saatavilla 210 potilaalta 412:sta (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat ViraferonPeg-hoidon yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja stabiili (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen. Genotyyppin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittuminen parani merkittävästi.

ViraferonPeg/ribaviriini uusintahoido potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Ei-vertailevassa tutkimuksessa 2 293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfainterferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahoidona ViraferonPegia, 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua ribaviriinia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisena tai hoidon tehottomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 14**).

Taulukko 14 Uusintahoidon vasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

	Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen				
	interferoni alfa / ribaviriini		peginterferoni alfa / ribaviriini		Kaikki potilaat*
	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	51,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 46,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyyppi 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	29,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 40,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosipisteet					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Leikkotilanteen virusmäärä					
Korkea virusmäärä (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Alhainen virusmäärä (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: (non-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettynä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu

varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2 286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tässä alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin > 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferonilla tai ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikuiset

Laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet ViraferonPegia (ribaviriinin kanssa tai ilman). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 327 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 3 potilaalla 366:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on kaikilla potilailla 99 % (95 % CI: 98–100 %). Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan ViraferonPegilla (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).

Kliininen teho ja turvallisuus – pediatriiset potilaat

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitua kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä ViraferonPegia 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttavat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haittasuhdetta on tarkoin seurattava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu taulukossa 13.

Taulukko 15 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$

	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq 600\,000$ IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Tiedot pitkäaikaistehosta – pediatriset potilaat

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkituista 63:lta todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluessa 24 tai 48 viikkoa kestäneen peginterferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatrisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

5.2 Farmakokinetiikka

ViraferonPeg on interferoni alfa-2b:n hyvin tunnettu polyetyleeniglykolimodifioitu ("pegyloitu") johdos ja se koostuu lähinnä monopegyloiduista lajista. ViraferonPegin puoliintumisaika plasmassa on pidempi kuin pegyloimattoman interferoni alfa-2b:n. ViraferonPeg voi depegyloitua vapaaksi interferoni alfa-2b:ksi. Pegyloitujen isomeerien virologinen aktiivisuus on laadullisesti samanlainen mutta heikompi kuin vapaan interferoni alfa-2b:n.

Kun ViraferonPegia annetaan noin alle, suurimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 15–44 tuntia annon jälkeen ja ne säilyvät jopa 48–72 tuntia annoksen ottamisesta.

ViraferonPegin C_{max} ja AUC-arvot kohoavat annosriippuvasti. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 0,99 l/kg.

Toistuvilla annoksilla todetaan immunoreaktiivisten interferonien kertymistä. Biologisessa aktiivisuudessa on havaittavissa kuitenkin vain vähäinen lisääntyminen.

ViraferonPegin keskimääräinen (standardipoikkeama) eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia (33,3 tuntia) ja näennäinen puhdistuma 22,0 ml/h/kg. Mekanismi, jolla interferonien puhdistuma ihmisessä tapahtuu, ei ole täysin selvitetty. On kuitenkin oletettavaa, että pieni osa (noin 30 %) ViraferonPegin näennäisestä puhdistumasta perustuu munuaisten kautta tapahtuvaan eliminaatioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaispuhdistuma näyttää olevan 30 % ViraferonPegin kokonaispuhdistumasta. Kerta-annostutkimuksessa (1,0 mikrogrammaa/kg) potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, C_{max} , AUC ja puoliintumisaika kasvoivat suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen.

Kun ViraferonPegia on annettu toistuvina annoksina (1,0 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa neljän viikon ajan) ViraferonPegin puhdistuma aleni keskimäärin 17 prosenttia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/minuutti) ja keskimäärin 44 prosenttia potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti) verrattuna koehenkilöihin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kerta-annostutkimuksista saatujen tietojen perusteella puhdistuma oli samanlainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa sekä hemodialyysihoitoa saavilla. ViraferonPegin annosta monoterapiassa tulee alentaa niillä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa ViraferonPegilla yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito tai kolmoishoito) (ks. kohta 4.3).

Johtuen interferonin farmakokinetiikan huomattavasta vaihtelusta eri potilailla, on suositeltavaa tarkkailla ViraferonPeg-hoidon aikana huolellisesti niitä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPegin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Läkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Ikä ei vaikuttanut ViraferonPegin farmakokinetiikkaan annettaessa 1,0 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena ihon alle. Tutkimustiedon perusteella näyttää siltä, että ViraferonPegin annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Pediatriset potilaat

ViraferonPegin ja ribaviriinin (kapseleiden ja oraaliuoksen) toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonisesta C-hepatiitista sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen ViraferonPegia 60 µg/m²/viikko, altistuksen log-muunnettuna suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 44–77 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 µg/kg/viikko.

Interferonia neutraloivat tekijät

Interferonia neutraloivien tekijöiden määritykset suoritettiin kliinisessä tutkimuksessa ViraferonPegia saaneiden potilaiden seeruminäytteistä. Interferonia neutraloivat tekijät ovat vasta-aineita, jotka vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Neutraloivien tekijöiden kliininen ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat ViraferonPegia 0,5 mikrogrammaa/kg, on 1,1 %.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutuminen siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhteydessä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

ViraferonPeg

Apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten kesto rajoitettiin neljään viikkoon johtuen anti-interferonivasta-aineiden ilmaantumisesta useimmille apinoille.

ViraferonPegilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös ViraferonPegilla on sama vaikutus. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu. Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon koe-eläimillä tai ihmisillä (ks. kohdasta 4.6 tarkemmat tiedot vaikutuksesta raskauteen ja imetykseen ihmisellä). ViraferonPegilla ei ole osoitettu olevan genotoksisia ominaisuuksia.

ViraferonPegista metaboloitumalla *in vivo* vapautuvan monometoksipolyetyleeniglykolin (mPEG) suhteellinen turvallisuus on osoitettu prekliinisissä kerta-annos- ja pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa jyrsijöillä ja apinoilla, normaaleissa alkion ja sikiön kehitystä selvittävissä tutkimuksissa sekä *in vitro* mutageenisuustutkimuksissa.

ViraferonPeg ja ribaviiriini

Käytettäessä yhdessä ribaviiriinin kanssa ViraferonPeg ei aiheuttanut sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin havaittu jommallakummalla aineella yksinään. Tärkein hoitoon liittyvä muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia, jonka vaikeusaste oli suurempi kuin jommankumman vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin ViraferonPeg-hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviiriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos ViraferonPegia annetaan yhdessä ribaviiriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä lääkevalmiste tulisi sekoittaa vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (ks. kohta 6.6). Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Ennen käyttövalmiiksi saattamista

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jauhe on pakattu 2 ml:n injektiopulloon (tyyppi I piilasia), jossa on butyylikumitulppa sekä alumiininen repäistävä sinetti ja polypropyleenikansi. Liuos on 2 ml:n ampullissa (tyyppi I piilasia).

ViraferonPeg on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 1 ampulli liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhke;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 4 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 4 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä;
- 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 12 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 12 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos ViraferonPeg-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 50 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos ViraferonPeg-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 80 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos ViraferonPeg-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 100 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos ViraferonPeg-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 120 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos ViraferonPeg-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 150 mikrogrammaa/0,5 ml.

0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan ViraferonPeg-injektiopulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistellaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. Tarvittava annos vedetään sitten steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen. Yksityiskohtaiset ohjeet annetaan pakkausselosteen liitteessä.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmis injektioneste silmämääräisesti, kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet. Injektionesteen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, valmistetta ei tule käyttää. Käyttämättä jäänyt sisältö tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/132/001
EU/1/00/132/002
EU/1/00/132/003
EU/1/00/132/004
EU/1/00/132/005
EU/1/00/132/026

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/132/011
EU/1/00/132/012
EU/1/00/132/013
EU/1/00/132/014
EU/1/00/132/015
EU/1/00/132/028

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/132/016
EU/1/00/132/017
EU/1/00/132/018
EU/1/00/132/019
EU/1/00/132/020
EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

EU/1/00/132/021

EU/1/00/132/022

EU/1/00/132/023

EU/1/00/132/024

EU/1/00/132/025

EU/1/00/132/030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.5.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b*:n kovalentti konjugaatio monometoksipolyetyleniglykolin kanssa. Tämän valmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin (ks. kohta 5.1).

*tuotettuna rDNA-tekniikalla *E. coli*n kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b-geeni.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg sakkaroosia per 0,5 ml.

Tydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä kynässä.

Valkoinen jauhe

Kirkas ja väritön liuotin

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset (kolmoishoito)

ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa (kolmoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin genotyypin 1 infektion hoitoon aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on kompensoitunut maksasairaus ja jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa tai joiden aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (ks. kohta 5.1).

On tarpeen tutustua ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhteenvetoihin, kun ViraferonPegia käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Aikuiset (kaksoishoito ja monoterapia)

ViraferonPeg on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on krooninen C-hepatiitti ja hepatiitti C-viruksen RNA (HCV-RNA) on positiivinen, mukaan lukien potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio (ks. kohta 4.4).

ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille, aiemmin hoitamattomille potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio ja aikuisille potilaille, joilla aiempi hoito alfainterferonin (pegyloidun tai pegyloimattoman) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä alfainterferonilla ei tehonnut (ks. kohta 5.1).

Interferonia, mukaan lukien ViraferonPeg, käytetään yksinään lääninä silloin kun haittavaikutukset tai vasta-aiheet estävät ribaviriinin käytön.

On tarpeen tutustua ribaviriinin valmisteyhteenvetoon, kun ViraferonPegia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat (kaksoishoito)

ViraferonPeg on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla voi olla palautumatonta. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Kun ViraferonPegia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, on tarpeen tutustua ribaviriinikapseleiden tai -oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

ViraferonPeg annetaan kerran viikossa injektiona ihonalaisesti. Tarvittavan annoksen suuruus aikuisille riippuu siitä, annetaanko se yhdistelmähoitona (kaksoishoitona tai kolmoishoitona) vai yksinään.

Yhdistelmähoito ViraferonPegilla (kaksoishoito tai kolmoishoito)

Kaksoishoito (ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin kanssa): koskee kaikkia aikuisia sekä yli 3-vuotiaita pediatriasia potilaita.

Kolmoishoito (ViraferonPeg yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa): koskee aikuisia potilaita, joilla on genotyypin 1 krooninen C-hepatiitti.

Aikuiset – Annettava annos

ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko yhdessä ribaviriinikapseleiden kanssa.

Samanaikaisesti ribaviriinin kanssa käytettäväksi tarkoitettun ViraferonPegin annos 1,5 µg/kg voidaan antaa painoluokittain ViraferonPegin vahvuuden mukaan, kuten on esitetty **taulukossa 1**.

Ribaviriinikapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena ruoan kanssa (aamuin illoin).

Taulukko 1 Annostus yhdistelmähoidossa*

Potilaan paino (kg)	ViraferonPeg		Ribaviriinikapselit	
	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	Päivittäinen ribaviriinin kokonaisannos (mg)	Kapseleiden lukumäärä (200 mg)
< 40	50	0,5	800	
40–50	80	0,4	800	4 ^a
51–64	80	0,5	800	4 ^a
65–75	100	0,5	1000	5 ^b
76–80	120	0,5	1000	5 ^b
81–85	120	0,5	1200	6 ^c
86–105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 aamuisin 2 iltaisin

b: 2 aamuisin, 3 iltaisin

c: 3 aamuisin, 3 iltaisin

d: 3 aamuisin, 4 iltaisin

* On tarpeen tutustua bosepreviirin valmisteyhteenvetoon, jossa on bosepreviirin annostukseen kolmoishoidossa liittyvät yksityiskohtaiset tiedot.

Aikuiset – Hoidon kesto – Aiemmin hoitamattomat potilaat

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Potilaat, joilla on genotyyppin 1 virus ja joilla HCV-RNA on laskeutunut alle havaitsemisrajan tai joilla ei havaittu riittävää virologista hoitovastetta 4 tai 12 viikon hoidon jälkeen, saavat erittäin epätodennäköisesti pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ja hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. myös kohta 5.1).

- Genotyyppi 1:
 - Hoitoa jatketaan vielä yhdeksän kuukautta (ts. yhteensä 48 viikkoa) potilailla, joilla HCV-RNA on alle havaitsemisrajan hoitoviikolla 12.
 - Potilailla, joilla HCV-RNA:n taso on havaittavissa, mutta joilla on ≥ 2 logaritmin alenema lähtötasoon verrattuna viikolla 12, hoito pitää arvioida uudelleen viikolla 24 ja jos HCV-RNA on alle havaitsemisrajan, hoitoa jatketaan loppuun asti (ts. yhteensä 48 viikkoa). Jos HCV-RNA on kuitenkin havaittavissa vielä viikolla 24, hoidon lopettamista pitää harkita.
 - Niillä potilailla, joilla on genotyyppin 1 infektiota ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) ja joilla HCV-RNA oli muuttunut negatiiviseksi viikolla 4 ja jotka olivat edelleen HCV-RNA-negatiivisia viikolla 24, hoito voidaan joko lopettaa tähän 24 viikon jaksoon tai sitä voidaan jatkaa vielä toiset 24 viikkoa (ts. hoidon kesto yhteensä 48 viikkoa). Kahdenkymmenen neljän (24) viikon pituiseen hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon pituiseen hoitoon (ks. kohta 5.1).
- Genotyyppit 2 ja 3:

On suositeltavaa antaa kaksoishoitoa kaikille potilaille 24 viikkoa, lukuun ottamatta samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita, joita tulisi hoitaa 48 viikkoa.

- Genotyyppi 4:
Potilaiden, joilla on genotyypin 4 virus, hoitaminen on yleensä vaikeampaa ja rajalliset tutkimustiedot tästä ryhmästä (n=66) osoittavat, että heillä kaksoishoidon kesto olisi sama kuin genotyypin 1 potilailla.

Aikuiset – Hoidon kesto – samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksoishoito: Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastaville potilaille on suositeltavaa antaa kaksoishoitoa 48 viikkoa riippumatta genotyypistä.

Hoitovasteen ennustettavuus samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa – Viikolla 12 saavutetun varhaisen virologisen hoitovasteen (määritettynä virusmäärän 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta. ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 99 % (67/68; tutkimus 1) (ks. kohta 5.1). Positiivisen ennustava arvo 50 % (52/104; tutkimus 1) todettiin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saivat kaksoishoitoa.

Aikuiset – Hoidon kesto – uusintahoito

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen vasteen ennustettavuus – Kaikkien potilaiden, genotyypistä riippumatta, joilla seerumin HCV-RNA on ollut alle havaitsemisrajan viikolla 12, tulee saada kaksoishoitoa 48 viikkoa. Uusintahoitoa saavilla potilailla, joilla ei saada virologista vastetta (ts. HCV-RNA alle havaitsemisrajan) viikolla 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen saaminen 48 viikon pituisen hoidon jälkeen on epätodennäköistä (ks. myös kohta 5.1). Potilailla, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla hoito ei ole tehonnut, ei ole tutkittu pidempää kuin 48 viikon pituista uusintahoitoa pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä.

Pediatriset potilaat (vain kaksoishoito) – Annettava annos

ViraferonPegin annos 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille lasketaan ihon pinta-alan mukaan ja ribaviriinin annos painon mukaan. Suositeltava ViraferonPegin annos on 60 µg/m²/viikko ihon alle yhdessä ribaviriiniannoksen 15 mg/kg/vfl saun kautta ruoan kanssa jaettuna kahteen annokseen (aamuisin ja iltaisin).

Pediatriset potilaat (vain kaksoishoito) – Hoidon kesto

- Genotyyppi 1:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Lasten ja nuorten tavallisen interferoniyhdistelmähoitoon klinisten tulosten perusteella (negatiivinen ennustava arvo 96 % interferonin ja ribaviriinin) potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta. Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2 tai 3:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on 24 viikkoa.
- Genotyyppi 4:
Kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin vain 5 lasta ja nuorta, joilla oli genotyypin 4 virus, ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitolla. Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.

ViraferonPeg yksinään – Aikuiset

Annettava annos

Käytettäessä pelkkää ViraferonPegia annos on 0,5 tai 1,0 µg/kg/viikko. Pienin saatavilla oleva

ViraferonPegin vahvuus on 50 µg/0,5 ml. Siten niillä potilailla, joille on määrätty 0,5 µg/kg/viikko, annokset täytyy sovittaa tilavuuden mukaan kuten on esitetty **taulukossa 2**. Käytettäessä annosta 1,0 µg/kg tilavuudet voidaan sovittaa vastaavanlaisesti tai käyttää eri vahvuuksia, kuten on esitetty **taulukossa 2**. Pelkkää ViraferonPegia ei ole tutkittu samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla.

Taulukko 2 Annostus monoterapiassa

	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)
30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,2
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Pienin mahdollinen kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopullolla.

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan vielä vähintään kolme kuukautta (ts. yhteensä kuusi kuukautta) potilailla, joilla saadaan virologinen hoitovaste viikolla 12. Päätöksen hoidon jatkamisesta yhteen vuoteen tulee perustua ennustaviin tekijöihin (esim. genotyyppi, ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Annoksen sovittaminen kaikilla potilailla (monoterapia sekä yhdistelmähoito)

Jos ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia käytettäessä pelkkää ViraferonPegia tai yhdistelmähoitoa, ViraferonPegin ja/tai ribaviriinin annoksia pitää muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaikutukset lievittyvät. Bosepreviiri-annoksen pienentämistä ei suositella. Bosepreviiriä ei saa antaa ilman ViraferonPegia ja ribaviriinia.

Koska hoidon jatkuminen voi olla tärkeää hoidon lopputulokselle, ViraferonPegin ja ribaviriinin annokset tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua normaaliannosta. Kliinisissä tutkimuksissa kehitettiin ohjeet annoksen sovittamiselle.

Taulukko 2a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella yhdistelmähoidossa

Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain ViraferonPegin annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoito, jos:
Hemoglobiini	$\geq 8,5$ g/dl ja < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini potilailla, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus Lapset ja nuoret: ei oleellinen	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl neljän viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)		< 12 g/dl neljä viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen
Leukosyytit	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilit	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (aikuiset) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)	$< 25 \times 10^9/l$ (aikuiset) $< 50 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)
Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja
Bilirubiini – epäsuora	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (yli 4 viikon ajan)
Seerumin kreatiniini	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatiniinipuhdistuma	-	-	Keskeytä ribaviriini, jos kreatiniinipuhdistu ma < 50 ml/minuutti
Alaniiniaminotransfer- aasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransf- eraasi (ASAT)	-	-	2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja

Kommentti 1: Aikuisilla potilailla ribaviriinin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1 400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa ribaviriinin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla ribaviriinin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n kapselin aamulla ja kaksi 200 mg:n kapselia illalla.

Lapsilla ja nuorilla ribaviriiniannos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla ribaviriinin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Kommentti 2: Aikuisilla potilailla ViraferonPegin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 1 µg/kg/viikko. Tarvittaessa ViraferonPegin annosta pienennetään toisen kerran tasolle 0,5 µg/kg/viikko. Potilaat, jotka saavat pelkkää ViraferonPegia: Katso ohjeet annoksen

pienentämiseksi kohdasta Ohjeet annoksen pienentämiseksi monoterapiassa.
Lapsilla ja nuorilla ViraferonPegin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 40 µg/m²/viikko ja toisella kerralla ViraferonPegin annos pienennetään tasolle 20 µg/m²/viikko.

ViraferonPeg-annoksen pienentäminen aikuisilla voidaan toteuttaa pienentämällä annoksen tilavuutta tai käyttämällä pienempää vahvuutta, kuten on esitetty **taulukossa 2b**. ViraferonPeg-annoksen pienentäminen lapsilla ja nuorilla toteutetaan muuttamalla suositeltavaa annosta alkuannoksesta 60 µg/m²/viikko kahdessa vaiheessa, ensin tasolle 40 µg/m²/viikko, sitten tarvittaessa tasolle 20 µg/m²/viikko.

Taulukko 2b Kaksivaiheinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen aikuisilla yhdistelmähoidossa

Ensimmäinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen tasolle 1 µg/kg				Toinen ViraferonPeg-annoksen pienentäminen tasolle 0,5 µg/kg			
Paino (kg)	Viraferon-Pegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava Viraferon-Pegin määrä (µg)	Annosteltava Viraferon-Pegin tilavuus (ml)	Paino (kg)	Viraferon-Pegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava Viraferon-Pegin määrä (µg)	Annosteltava Viraferon-Pegin tilavuus (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,5	> 105	80	64	0,4

Ohjeet ViraferonPeg-annoksen pienentämiseksi monoterapiassa aikuisilla

Ohjeet annoksen muuttamisesta aikuisilla potilailla, jotka saavat pelkkää ViraferonPegia, on esitetty **taulukossa 3a**.

Taulukko 3a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella aikuisilla käytettäessä pelkkää ViraferonPegia

Laboratorioarvo	Pienennä ViraferonPegin annos puoleen, jos:	Keskeytä ViraferonPeg, jos:
Neutrofiilit	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää ViraferonPegia 0,5 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen, kuten on esitetty **taulukossa 3b**.

Taulukko 3b ViraferonPeg-annoksen pienentäminen (0,25 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 0,5 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava ViraferonPegin määrä (µg)	Annosteltava ViraferonPegin tilavuus (ml)
3035	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää ViraferonPegia 1,0 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen tai käyttämällä pienempää annosvahvuutta, kuten on esitetty taulukossa 3c.

Taulukko 3c ViraferonPegin annoksen pienentäminen (0,5 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 1,0 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	ViraferonPegin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava ViraferonPegin määrä (µg)	Annosteltava ViraferonPegin tilavuus (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,2
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
107–120**	80	64	0,4

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen ViraferonPegin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri ViraferonPeg vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Erittynyt potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

ViraferonPeg yksinään

ViraferonPegia tulee antaa varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), ViraferonPegin aloitusannosta pienennetään 25 %. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti), ViraferonPegin aloitusannosta pienennetään 50 %. Ei ole saatavilla tietoja ViraferonPegin käytöstä potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien hemodialyysihoidossa olevat, tulee tarkkailla huolellisesti. Jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, ViraferonPeg-hoito keskeytetään.

Yhdistelmähoito

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa (ks. ribaviriinin valmisteyhtenveto). Kun valmistetta käytetään yhdistelmähoitona, heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta.

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPeg-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi ViraferonPegia ei tule käyttää näillä potilailla.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

ViraferonPegin farmakokinetiikka ei ole osoittautunut merkittävästi iästä riippuvaiseksi. Iäkkäillä potilailla ViraferonPegin kerta-annoksilla saadut kokemukset viittaavat siihen, että ViraferonPeg-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

ViraferonPegia voidaan käyttää yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille pediatrisille potilaille.

Antotapa

ViraferonPeg annetaan injektiona ihon alle. Katso käsittelyohjeet kohdasta 6.6. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi pistää ViraferonPegin itse, tarvittaessa terveydenhoitohenkilökunnan seurannassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin interferonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille;
- Vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4.1);
- Vaikeat potilasta heikentävät sairaudet;
- Autoimmuunihepatiitti tai aiempi autoimmuunisairaus;
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi;
- Kilpirauhasen sairaus, jos sitä ei pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa;
- Epilepsia ja/tai keskushermoston toiminnan häiriö.
- HCV/HIV-infektiota sairastavat potilaat, joilla on kirroosi ja Child-Pugh -arvo ≥ 6 .
- ViraferonPegin samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

- Nykyinen tai aikaisempi vaikea psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito

Tutustu myös ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhtenvetoihin, jos ViraferonPegia käytetään yhdistelmähoitona kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vaikeita keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla ViraferonPeg-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Muitakin keskushermostohäiriöitä mukaan lukien aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, 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 terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai

murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää ViraferonPeg-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus

Jos hoito peginterferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- ViraferonPegia ei saa käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta 4.3). Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla raportoitiin itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana sekä 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla, lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten häiriöiden esiintyminen ja mahdollinen huumaaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja se on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tila on arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret)

Jopa 48 viikkoa kestäneen hoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla. Käytettävissä olevat pitkäaikaiset tiedot pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetuista lapsista viittaavat huomattavaan kasvun hidastumiseen. Potilaista 32 %:lla (30/94) todettiin 5 vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta yli 15 persentiiliin pieneneminen iänmukaisen pituuden persentiilissä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteiden arvioiminen lapsilla

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Vaikka tietoa on vain vähän, 5 vuotta kestäneessä havainnoivassa seurantatutkimuksessa ei todettu näyttöä pitkäaikaisesta vaikutuksesta seksuaaliseen kypsyymiseen.

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

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä valikoiduissa 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 hoitosuosituksien maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Akuutti yliherkkyys

Akuutteja yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) on havaittu harvinaisina potilailla interferoni alfa-2b-hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy tällainen reaktio ViraferonPeg-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman takia.

Verenkiertoelimet

Kuten interferoni alfa-2b:llä, aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai aiempia tai jatkuvia rytmihäiriöitä, on syytä tarkkailla huolellisesti ViraferonPeg-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilailta, joilla on todettu sydämessä poikkeavaa, otetaan EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa ViraferonPeg-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Tietoja käytöstä lapsille ja nuorille, joilla on aiempi sydänsairaus, ei ole.

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPeg lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla. Kaikkien interferonien tavoin ViraferonPeg-hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia veren hyytymistekijöiden muutoksia. Maksasyynnejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferoni-hoidon aikana yleisesti kuvattuun vilustumisen kaltaiseen oireyhtymään, on pitkäaikaisen kuumeen mahdolliset muut syyt suljettava pois.

Nesteytys

ViraferonPeg-hoitoa saavien potilaiden nestetasapainesta on huolehdittava, sillä joillain alfainterferoneja saaneilla potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteytys saattaa olla tarpeen.

Keuhkomuutokset

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumonaa, joskus fataaleja, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla. Jos potilaalla ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai ilmaantuu merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoidon. Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset näyttäisivät häviävän, kun alfainterferonihoidon lopetetaan välittömästi ja potilaalle aloitetaan kortikosteroidilääkitys.

Autoimmuunisairaus

Autovastainien ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Jatkettavan interferonihoidon hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Muutokset kilpirauhasen toiminnassa 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, kuulolärjestelmään, selkäydinalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Muutokset silmissä

Silmiin liittyviä häiriöitä mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, verkkokalvon eksudaatteja, seroosia verkkokalvon irtaamia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on joskus havaittu alfainterferoneilla hoidetuilla (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa silmäoireita mukaan lukien näöntarkkuuden heikkenemistä tai muutoksia

näkökentässä, hänen silmänsä on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. ViraferonPeg-hoitoa saavien potilaiden silmät on suositeltavaa tutkia ajoittain, erityisesti niiden, joiden oireisiin saattaa sisältyä retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. ViraferonPeg-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Muutokset kilpirauhasen toiminnassa

Alfainterferonihoitoa saaneille kroonista C-hepatiittia sairastaville aikuisille potilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, joko vajaa- tai liikatoimintaa. Noin 21 %:lla ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidiaa stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 2 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen ViraferonPeg-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH-taso. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä ViraferonPeg-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkellä pidetyksi normaalirajoissa. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Aineenvaihduntahäiriöt

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

Samanaikainen HCV/HIV -infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi

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

Maksan dekompenzaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompenzaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenzaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoidoa, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenzaatioon, tulee hepatiittihoidon lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviriini- ja HAART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vain suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Tämän yhdistelmähoidon ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tietoa ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta tulee siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ViraferonPegin ja ribaviriinin kanssa.

Samanaikainen HCV/HBV –infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavin seurauksin) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu ViraferonPegia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaista ja suun limakalvoja käytettäessä ViraferonPegin 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.

Elinsiirtopotilaat

Pelkän ViraferonPegin tai ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa C-hepatiitin hoidossa maksa- tai muilla elinsiirtopotilailla ei ole tutkittu. Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfa-interferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Muuta

Koska on raportoitu alfa-interferonin pahentavan psoriaasia ja sarkoidoosia, ViraferonPegin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, verenkemian sekä kilpirauhasen toimintakokeet on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen ViraferonPeg-hoidon aloitusta, ovat:

- Trombosyytit $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilit $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH-pitoisuus viitevälillä

Laboratoriokokeet tehdään hoitoviikoilla 2 ja 4 ja tämän jälkeen määräjain hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Pitkäkestoinen ylläpitohoito monoterapiana

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että matala-annoksinen (0,5 µg/kg/viikko) peginterferoni alfa-2b ei ole tehokas pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana (hoidon keskimääräinen kesto 2,5 vuotta) ehkäisemään taudin etenemistä kompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ollut tehonnut. Hoidolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ensimmäisen kliinisen tapahtuman kehittymiseen (maksan dekompenzaatio, hepatosellulaarinen karsinooma, kuolema ja/tai maksansiirto) verrattuna tilanteeseen ilman hoitoa. ViraferonPegia ei näin ollen tule käyttää pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana.

Tärkeää tietoa joistakin ViraferonPegin aineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi

imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin puute, ei tule käyttää tätä lääkettä.
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Telbivudiini

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi ViraferonPegin ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Metadoni

Kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, jotka saivat ylläpitohoitona metadonia vakioannoksina ja joita ei ollut aiemmin hoidettu peginterferoni alfa-2b:llä, ViraferonPegin antoannoksena 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko ihon alle 4 viikon ajan suurensi R-metadonin AUC-arvoa noin 15 % (95 % CI; AUC-suhde-estimaatti 103–128 %). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaita on kuitenkin tarkkailtava lisääntyvän sedatiivisen vaikutuksen merkkien ja oireiden sekä hengityslaman varalta. Erityisesti metadonia suurina annoksina saavilla potilailla on otettava huomioon QT_C-ajan pidentymisen vaara.

Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) mahdolliset metabolisten entsyymien substraatteihin kohdistuvat yhteisvaikutukset arvioitiin kolmessa kliinisen farmakologian moniannostutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa selvitettiin moniannosteluna annetun peginterferoni alfa-2b:n

(ViraferonPegin) vaikutuksia C-hepatiittia sairastavilla tutkittavilla (1,5 mikrogrammaa/viikko) tai terveillä tutkittavilla (1 mikrogrammaa/viikko tai 3 mikrogrammaa/viikko) (**taulukko 4**).

Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) ja tolbutamidin, midatsolaamin tai dapsonin välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun peginterferoni alfa-2b:tä (ViraferonPegia) annetaan lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C9:n, CYP3A4:n ja N-asetyylitransferaasin välityksellä. Peginterferoni alfa-2b:n (ViraferonPegin) samanaikainen anto kofeiinin tai desipramiinin kanssa suurensi kofeiini- ja desipramiiniä kertymistä jonkin verran. Kun potilaille annetaan ViraferonPegia CYP1A2:n tai CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa, sytokromi P₄₅₀-aktiivisuus ei vähene niin paljon, että sillä olisi todennäköisesti kliinisesti vaikutusta, lukuun ottamatta lääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (**taulukko 5**).

Taulukko 4 Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamidi (CYP2C9:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	0,98# (0,81; 1,00)	Ei oleellinen
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	0,095 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfaani-hydrobromidi (CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	Ei oleellinen
Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,016)
Midatsolaami (CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,033)
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoni (N-asetyyli transferaasin substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Laskettu 48 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Laskettu 24 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Taulukko 5 Varotoimet samanaikaiselle käytölle (ViraferonPegä on annettava varoen, kun sitä annetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa)

Lääkkeet	Merkit, oireet ja hoito	Mekanismi ja riskitekijät
Teofylliini	Teofylliinin anto yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa saattaa suurentaa teofylliinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa teofylliiniä samanaikaisesti ViraferonPeg-valmisteen kanssa. Kun teofylliiniä annetaan yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa, on tutustuttava teofylliinin pakkausselosteeseen.	ViraferonPeg-valmisteen CYP1A2:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää teofylliinin metaboliaa.
Tioridatsiini	Tioridatsiinin anto yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tioridatsiinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa tioridatsiiniä samanaikaisesti ViraferonPeg-valmisteen kanssa. Kun tioridatsiiniä annetaan yhdessä ViraferonPeg-valmisteen kanssa, on tutustuttava tioridatsiinin pakkausselosteeseen.	ViraferonPeg-valmisteen CYP2D6:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää tioridatsiinin metaboliaa.
Teofylliini, antipyriini, varfariini	Kun näitä lääkkeitä on annettu yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, niiden kohonneita pitoisuuksia veressä on ilmoitettu, joten on noudatettava varovaisuutta.	Muiden lääkkeiden metaboloituminen maksassa saattaa heikentyä.
Tsidovudiini	Kun tsidovudiiniä annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, luuytimen toimintaan kohdistuva vaimentava vaikutus saattaa tehostua, ja verisolujen, kuten valkosolujen, määrä saattaa vähentyä voimakkaammin.	Vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta molemmilla lääkkeillä katsotaan olevan luuydintä lamaavia vaikutuksia.
Immunosuppressiohoito	Kun immunosuppressiohoitoa annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, immunosuppressiohoidon vaikutus saattaa heikentyä elinsiirtopotilailla (esim. munuais- tai luuydinsiirtopotilailla).	Siirteenhyljintäreaktioiden indusoituminen katsotaan mahdolliseksi.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu ViraferonPegin ja ribaviriinin välillä toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti ribaviriini lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosii tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribaviriinin ja didanosiiin samanaikaista

käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa hoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

ViraferonPeg-valmisteen käyttöä hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan vain mikäli he käyttävät tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Naispotilaiden tai ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskauden aikana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös ViraferonPegillä on tämä vaikutus.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. ViraferonPegia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Tästä syystä ribaviriinihoito on kontraindisoitu raskaana oleville naisille.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ViraferonPeg-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta ViraferonPeg-hoidon aikana, tulee välttää autolla ajosta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset

Kolmoishoito

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedoon.

Kaksoishoito ja monoterapia

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita havaittiin yli puolella aikuisista koehenkilöistä ViraferonPegillä ja ribaviriinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, olivat väsymys,

päänsärky ja pistokohdan reaktio. Muita haittavaikutuksia, joita esiintyi yli 25 %:lla koehenkilöistä, olivat pahoinvointi, vilunväreet, unettomuus, anemia, kuume, lihassärky, astenia, kipu, alopesia, ruokahaluttomuus, painon lasku, masentuneisuus, ihottuma ja ärtyneisyys. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia vaikeusasteeltaan ja olivat hoidettavissa ilman tarvetta annosten muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen. Väsymystä, alopesiaa, kutinaa, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, painon laskua, ärtyneisyyttä ja unettomuutta esiintyi huomattavasti vähemmän potilailla, jotka saivat pelkkää ViraferonPegia kuin yhdistelmähoitoa saaneilla (ks. taulukko 6).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää ViraferonPegia sekä ViraferonPeg/ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet. Nämä haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 6 jaoteltuna elinjärjestelmän ja yleisyyden perusteella (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset aikuisilla, sekä valmisteen markkinoillaoloaikana raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää ViraferonPegia sekä ViraferonPeg + ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet

Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio*, nielutulehdus*
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti
Melko harvinainen:	Pistokohdan infektio, ylähengitystieinfektio
Tuntematon:	B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombositopenia, lymfadenopatia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia
Tuntematon:	Idiopattinen punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi
Tuntematon:	Akuutit yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema, anafylaksi ja anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki, idiopaattinen trombositopeeninen purppura, tromboottinen trombositopeeninen purppura, systeeminen lupus erythematosus
Endokriininen järjestelmä	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hypokalsemia, hyperurikemia, kuivuminen, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinainen:	Diabetes, hypertriglyseridemia
Harvinainen:	Diabeettinen ketoasidoosi

Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masentuneisuus, ahdistuneisuus*, mielialan horjuvuus*, keskittymiskyvyn heikkeneminen, unettomuus
Yleinen:	Aggressio, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan muutos, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itkeminen
Melko harvinainen:	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoosi, hallusinaatiot, paniikkikohtaukset
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset, mania
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, sekavuus, neuralgia, tuntoharha, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristus
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, enkefalopatia
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, valonarkuus, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä, kuivasilmäisyys
Melko harvinainen:	Verkkokalvon eksudaatit
Harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, verkkokalvon verenvuodot, retinopatia, verkkokalvoaltimon tai -laskimon tukkeuma, optinen neuritti, papilloedeema, makulaarinen edeema
Tuntematon:	Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuuloa heikkeneminen/menetys, tinnitus, huimaus
Melko harvinainen:	Kuulohäiriö korvassa
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, rytmihäiriö, perikardiitti
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Äänen käheys, nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorea, lisääntynyt erityys ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Tuntematon:	Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Oksentelu*, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen*
Yleinen:	Ruoansulatushäiriö, gastroesofageaalinen refluksisairaus, suutulehdus, suun haavaumat, kipu kielessä, verenvuoto ikenistä, ummetus, ilmavaivat, peräpukamat, huulitulehdus, vatsan turvotus, ientulehdus, kielitulehdus, hammashäiriö
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti
Tuntematon:	Kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hyperbilirubinemia, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*
Yleinen:	Psoriaasi, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus, punoittava ihottuma, ekseema, yöhikoilu, liikkahikoilu, akne, furunkuloosi, eryteema, urtikaria, epänormaali kavan rakenne, kynnen häiriö
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihassärky, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasten heikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyysi, myosiitti, nivelreuma
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamisen tarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, menorragia, kuukautishäiriöt, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimeen liittyvä häiriö, seksuaalinen toimintahäiriö, eturauhastulehdus, erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikasta riippuvat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan reaktio*, pistokohdan tulehdus, väsymys, astenia, ärtyisyys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, kipu
Yleinen:	Rintakipu, epä mukava tunne rinnassa, kipu pistokohdassa, huonovointisuus, kasvojen turvotus, perifeerinen turvotus, epänormaali tunne, jano
Harvinainen:	Pistokohdan nekroosi
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kliinisissä tutkimuksissa pelkkää ViraferonPegia saaneilla potilailla. Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus aikuisilla

Useimmat neutropenia- ja trombosytopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat suositusten mukaiset annokset ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]).

Kliinisessä tutkimuksessa henkeä uhkaavia psyykkisiä tapahtumia raportoi hoidon aikana noin 1,2 % ViraferonPegia tai interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneista potilaista. Näihin tapahtumiin kuuluivat itsetuhoajatus ja itsemurhayritys (ks. kohta 4.4).

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.

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Silmiin liittyviä häiriöitä, joita on harvoin raportoitu alfainterferonien käytön yhteydessä, ovat verkkokalvon häiriöt (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvon verenvuodot, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumat, verkkokalvon eksudaatit, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän kapeneminen, optinen neuritti ja papilloedeema (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 sekä Vogt-Koyanagi-Haradon oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä $\geq 5\%$ raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamyyli transferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyyttinen maksatulehdus (6 %), lipaasin lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mitokondriotoksisuus

Mitokondriotoksisuutta ja maitohapon asidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä ribaviriiniin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennen aikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla kuin interferon-alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua alle tason 500 solua/mm^3 todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombosityyttien määrän laskua alle tason $50\,000/\text{mm}^3$ todettiin 4 %:lla (8/194) ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini $< 9,4 \text{ g/dl}$) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat ViraferonPegia yhdessä ribaviriinin kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen

ViraferonPegin käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen laskun tai hoidon lakkauttamisen myötä. ViraferonPegin käytöllä yhdessä ribaviriinin kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat $< 200/\mu\text{l}$, on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4).

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ViraferonPegin ja ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä hättäväikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaissurantaan tutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukaisen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiiliä pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaissurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaissurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvon pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaissurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät hättäväikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon hättäväikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista hättäväikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vähäisiä hättäväikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan punoitus (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita hättäväikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Hättäväikutustaulukko

Seuraavia hoidosta aiheutuneita hättäväikutuksia raportoitiin kliinisessä tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ViraferonPegia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona. Hättäväikutukset on lueteltu **taulukossa 7** elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa ViraferonPegilla yhdessä ribaviriinin kanssa

Infektiot	
Yleinen:	Sieni-infektio, influenssa, herpes suussa, välikorvatulehdus, streptokokkinieletulehdus, nasofaryngiitti, sinuiitti
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, leukopenia, neutropenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Itsetuhoajatus ^s , itsemurhayritys ^s , masennus, aggressiivisuus, mielialan horjuvuus, kiukkuisuus, agitaatio, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Makuhäiriö, pyörtyminen, tarkkaavaisuuden häiriö, uneliaisuus, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, parestesia, hypoestesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, vapina
Silmät	
Yleinen:	Kipu silmässä
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Verisuonien	
Yleinen:	Punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Yskä, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä, rinorea
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	Ripuli, aftoosinen suutulehdus, keiloosi, suun haavaumat, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Dyspepsia, ientulehdus

Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kuiva iho
Yleinen:	Kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, akne, eryteema
Melko harvinainen:	Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihon hilseily, pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon värjäytyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu
Yleinen:	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, selkäkipu
Melko harvinainen:	Lihasten kontraktuura, lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Naiset: Dysmenorrea
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan punoitus, väsymys, kuume, vilunväreet, influenssan kaltainen sairaus, astenia, kipu, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Pistokohdan reaktio, pistokohdan kutina, pistokohdan ihottuma, pistokohdan kuivuus, pistokohdan kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Kinokoliikki, epämiellyttävä tuntemus rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvunopeuden hidastuminen (pituuden ja/tai painon vähentyminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidiaa stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasvasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Melko harvinainen:	Ruhje

[§]luokkavaikutus alfa-interferoni-valmisteilla – raportoitu aikuisilla ja lapsilla tavanomaisen interferonihoidon yhteydessä; raportoitu ViraferonPeg-hoidon yhteydessä aikuisilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus lapsilla ja nuorilla

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia ViraferonPegin/ribaviriinin kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vain harvinaisissa laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jopa 10,5 kertaa suositellun annoksen suuruisia annoksia on raportoitu. Suurin raportoitu vuorokausiannos on 1 200 mikrogrammaa yhtenä päivänä. ViraferonPegin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittatapahtumat ovat yleisesti olleet ViraferonPegin tunnetun haittavaikutusprofiilin mukaisia. Tapahtumien vaikeusaste voi kuitenkin olla lisääntynyt. Lääkkeen eliminaation nopeuttamiseen käytettävistä tavanomaisista menetelmistä, esim. dialyysistä, ei ole osoitettu olevan hyötyä. ViraferonPegille ei ole olemassa erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi oireenmukainen hoito ja potilaan huolellinen seuranta ovat suositeltavia yliannostustapauksissa. Myrkytystietokeskuksen konsultointi on suositeltavaa, mikäli sellainen on käytettävissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, Interferonit, ATC-koodi: L03AB10

Rekombinantti interferoni alfa-2b on kovalentti konjugaatti monometoksisipolyetyleniglykolin kanssa. Keskimääräinen substituution aste on yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden. Keskimääräinen molekyylipaino on noin 31 300 daltonia, josta proteiiniosa muodostaa noin 19 300.

Vaikutusmekanismi

Sekä *in vitro* että *in vivo* tutkimukset osoittavat, että ViraferonPegin biologinen aktiivisuus on peräisin sen interferoni alfa-2b-puoliskosta.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet laajaa spesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

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 osallisena interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

ViraferonPegin farmakodynamiikkaa arvioitiin nousevina kerta-annoksina terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa seurattiin suusta mitatun lämpötilan muutoksia, efektoriproteiinien kuten seerumin neopteriinin ja 2'5'-oligoadenylaattisyntetaasin (2'5'-OAS) pitoisuuksia, sekä valkosolujen ja neutrofiilien määrää. Koehenkilöillä, jotka saivat ViraferonPeg-hoitoa, todettiin lievä annoksesta riippuva nousu kehon lämpötilassa. Annettaessa ViraferonPegia kerta-annoksina 0,25 – 2,0 mikrogrammaa/kg/viikko seerumin neopteriinipitoisuus suureni annosriippuvasti. Neutrofiilien ja valkosolujen määrän väheneminen neljännen viikon lopussa korreloi ViraferonPegin annoksen kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus – Aikuiset

Kolmoishoito ViraferonPegilla, ribaviriinilla ja bosepreviirillä

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Monoterapia ViraferonPegilla sekä kaksoishoito ViraferonPegilla ja ribaviriinilla

Aiemmin hoitamattomat potilaat

ViraferonPegilla on tehty kaksi keskeistä tutkimusta, joista toisessa (C/I97-010) annettiin ViraferonPegia yksinään ja toisessa (C/I98-580) yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA

polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

ViraferonPegin monoterapiatutkimuksessa yhteensä 916 aiemmin hoitamattomaa kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta sai ViraferonPegia (0,5, 1,0 tai 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) vuoden ajan, jonka jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Lisäksi 303 potilasta sai interferoni alfa-2b:tä (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) vertailuvalmisteenä. Tämä tutkimus osoitti ViraferonPegin olleen parempi kuin interferoni alfa-2b (**taulukko 8**).

ViraferonPegin yhdistelmähoitotutkimuksessa 1 530 aiemmin hoitamattomaa potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmähoidoista:

- ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg/vrk), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sen jälkeen 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 514).
- Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 505).

Tässä tutkimuksessa ViraferonPegin (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) ja ribaviriinin yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä (**taulukko 8**), erityisesti potilailla, joilla oli genotyyppi 1 infektio (**taulukko 9**). Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan ViraferonPegin tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla ribaviriiniannos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkittävästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriiniannos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 9**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 8 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (% potilaista, joilla HCV negatiivinen)

Hoito-ohjelma	ViraferonPeg yksinään				ViraferonPeg + ribaviriini		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Potilaiden lukumäärä	304	297	315	303	511	514	505
Vaste hoidon lopussa	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Pitkäkestoinen vaste	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 mikrogrammaa/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 mikrogrammaa/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 mikrogrammaa/kg

I Interferoni alfa-2b 3 MIU

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

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

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

Taulukko 9 Pitkäkestoinen hoitovaste ViraferonPeg + ribaviriini (ribaviriinin annoksen, genotyypin ja virusmäärän mukaan)

HCV-genotyyppi	Ribaviriinin annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

Pelkällä ViraferonPegilla tehdyssä tutkimuksessa ViraferonPeg 1,5 mikrogrammaa/kg annoksella oli yleisesti vähemmän haitallista vaikutusta elämänlaatuun kuin ViraferonPegilla 1,0 mikrogrammaa/kg kerran viikossa tai interferoni alfa-2b:llä 3 MIU kolme kertaa viikossa.

Erilliseen tutkimukseen otettiin 224 genotyypin 2 tai 3 potilasta. He saivat ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia 800 mg–1 400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1 400 mg:n annoksen) (taulukko 10). 26 %:lla potilaista oli bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi (Knodell 3/4).

Taulukko 10 Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi HCV-genotyypin ja virusmäärän mukaan*

ViraferonPeg 1,5 µg/kg kerran viikossa ja ribaviriini 800-1 400 mg/vrk			
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttuivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämisiä 5 % vs. 14 %, annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyyppi 1 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat ViraferonPegia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia painon mukaan. Pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä pitkäkestoinen virologinen vaste oli 92 % (89/97). Tämän potilasryhmän hyvä vaste todettiin välianalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Aikaisempien rajallisten tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saattaa liittyä parempi pitkäkestoinen hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3 070 aiemmin hoitamattomia, genotyyppi 1:stä C-hepatiittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon ajan [ViraferonPeg 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1 400 mg ribaviriiniannoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a:ta 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1 000–1 200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. taulukko 11).

Taulukko 11 Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Hoitoryhmä	% (määrä) potilaista		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribaviriini	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Vaste hoidon lopussa	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Taudin uusiutuminen	24 (243/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	51 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR potilailla, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR-määritys, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml)

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtötasoon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikkien kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samankertainen. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n häättämässä) omaavat potilaat, joita hoidettiin ViraferonPegilla (1,5 µg/kg) yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen verrattuna ViraferonPegia 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat ViraferonPegia 1,5 µg/kg yhdessä ribaviriinin kanssa ja joilla oli kirroosi, normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Potilailla, joilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan, tauti uusiutui 24 %:lla.

Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Aiemmin hoitamattomat potilaat: Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän

vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Näiden ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. **taulukko 12**).

Taulukko 12 Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg ViraferonPegia ja 800-1 400 mg ribaviriinia

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoitoviikolla	Ei pitkäkestoista vastetta	Negatiivinen ennustava arvo	Vaste hoitoviikolla	Pitkäkestoinen vaste	Positiivinen ennustava arvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	730	709	54 % (392/730)
Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	206	205	99 % (205/206)	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2,3**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyyppiä 1 hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyyppiä 2, 3 hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esitetyt tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikolla 4 tai 12.

† Näitä kriteereitä on käytetty protokollassa: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $< 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $\geq 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Pelkkää ViraferonPegia saaneilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 98 %.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 13**. 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 ViraferonPegia (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) 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 ViraferonPegia (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800–1 200 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 13 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaisesti HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ viikko) + ribaviriini (800 mg)	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p- arvo ^a	ViraferonPeg (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800– 1 200 mg) ^d	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800– 1 200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	41 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,007	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,938	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolme kertaa viikossa.

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

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko ViraferonPegia ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko ViraferonPegia.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 292(23): 2839-2848.

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

Histologinen vaste Tutkimuksessa 1 otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saatavilla 210 potilaasta 412:sta (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat ViraferonPeg-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja stabiili (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen. Genotyypin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittuminen parani merkittävästi.

ViraferonPeg/ribaviriini uusintahoido potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Ei-vertailevassa tutkimuksessa 2 293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfainterferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahoidona ViraferonPegia, 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua ribaviriinia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisena tai hoidon tehottomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n

puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 14**).

Taulukko 14 Uusintahoidon vasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

	Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen				
	interferoni alfa / ribaviriini		peginterferoni alfa / ribaviriini		Kaikki potilaat*
	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (47/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyyppi 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,2 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (35/185) 65,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	42,5 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosipisteet					
F2	46,0 (53/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Lähtötilan virusmäärä					
Korkea virusmäärä (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Malhainen virusmäärä (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: (non-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettynä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2 286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle

havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tässä alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin > 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikuiset

Laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet ViraferonPegia (ribaviriinin kanssa tai ilman). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 327 potilasta oli pitkäaikaissurva-annassa vähintään 5 vuotta ja vain 3 potilaalla 366:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on kaikilla potilailla 99 % (95 % CI: 98–100 %). Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan ViraferonPegilla (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapatumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliininen teho ja turvallisuus – pediatriiset potilaat

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä ViraferonPegia 900 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi 1 ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat joistakin, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ViraferonPegin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haittasuhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu taulukossa 15.

Taulukko 15 Pitkäkestoinen virologinen vaste (n^{a,b} (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107

	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Tiedot pitkäaikaistehosta – pediatriiset potilaat

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen peginterferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

5.2 Farmakokinetiikka

ViraferonPeg on interferoni alfa-2b:n hyvin tunnettu polyetyleeniglykolimodifioitu ("pegyloitu") johdos ja se koostuu lähinnä monopegyloiduista lajeista. ViraferonPegin puoliintumisaika plasmassa on pidempi kuin pegyloimattoman interferoni alfa-2b:n. ViraferonPeg voi depegyloitua vapaaksi interferoni alfa-2b:ksi. Pegyloitujen isomeerien biologinen aktiivisuus on laadullisesti samanlainen mutta heikompi kuin vapaan interferoni alfa-2b:n.

Kun ViraferonPegia annetaan ihon alle, suurimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 15–44 tuntia annon jälkeen ja ne säilyvät jopa 48–72 tuntia annoksen ottamisesta.

ViraferonPegin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot kohoavat annosriippuvasti. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 0,99 l/kg.

Toistuvilla annoksilla todetaan immunoreaktiivisten interferonien kertymistä. Biologisessa aktiivisuudessa on havaittavissa kuitenkin vain vähäinen kertyminen.

ViraferonPegin keskimääräinen (standardipoikkeama) eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia (13,3 tuntia) ja näennäinen puhdistuma 22,0 ml/kg. Mekanismi, jolla interferonien puhdistuma ihmisessä tapahtuu, ei ole täysin selvitetty. On kuitenkin oletettavaa, että pieni osa (noin 30 %) ViraferonPegin näennäisestä puhdistumasta perustuu munuaisten kautta tapahtuvaan eliminaatioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaispuhdistuma näyttää olevan 30 % ViraferonPegin kokonaispuhdistumasta. Kerta-annostutkimuksessa (1,0 mikrogrammaa/kg) potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, $C_{\max}$, AUC ja puoliintumisaika kasvoivat suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen.

Kun ViraferonPegia on annettu toistuvina annoksina (1,0 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa neljän viikon ajan), ViraferonPegin puhdistuma aleni keskimäärin 17 prosenttia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/minuutti) ja keskimäärin 44 prosentin potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti) verrattuna koehenkilöihin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kerta-annostutkimuksista saatujen tietojen perusteella puhdistuma oli samanlainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa sekä hemodialyysihoidossa. ViraferonPegin annosta monoterapiassa tulee alentaa niillä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa ViraferonPegillä yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito tai kolmoishoito) (ks. kohta 4.3).

Johtuen interferonin farmakokinetiikan huomattavasta vaihtelusta eri potilailla, on suositeltavaa tarkkailla ViraferonPeg-hoidon aikana huolellisesti niitä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

ViraferonPegin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Läkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Ikä ei vaikuttanut ViraferonPegin farmakokinetiikkaan annettaessa 1,0 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena ihon alle. Tutkimustiedon perusteella näyttää siltä, että ViraferonPegin annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Pediatriset potilaat

ViraferonPegin ja ribaviriinin (kapseleiden ja oraaliliuoksen) toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen ViraferonPegia 60 µg/m²/viikko, altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 µg/kg/viikko.

Interferonia neutraloivat tekijät

Interferonia neutraloivien tekijöiden määritykset suoritettiin kliinisessä tutkimuksessa ViraferonPegia saaneiden potilaiden seeruminäytteistä. Interferonia neutraloivat tekijät ovat vasta-ainetta, jotka vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Neutraloivien tekijöiden kliininen ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat ViraferonPegia 0,5 mikrogrammaa/kg, on 1,1 %.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntässä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

ViraferonPeg

Apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten kesto rajoitettiin neljään viikkoon johtuen anti-interferonivasta-aineiden ilmaantumisesta pisimmille apinoille.

ViraferonPegilla ei ole tehty lisätutkimuksia. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös ViraferonPegilla on sama vaikutus. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu. Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon koe-eläimillä tai ihmisillä (ks. kohdasta 4.6 tarkemmat tiedot vaikutuksesta raskauteen ja imetykseen ihmisellä). ViraferonPegilla ei ole osoitettu olevan genotoksisia ominaisuuksia.

ViraferonPegista metaboloitumalla *in vivo* vapautuvan monometoksipolyetyleeniglykolin (mPEG) suhteellinen turvallisuus on osoitettu prekliinisissä kerta-annos- ja pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa jyrsijöillä ja apinoilla, normaaleissa alkion ja sikiön kehitystä selvittävissä tutkimuksissa sekä *in vitro* mutageenisuustutkimuksissa.

ViraferonPeg ja ribaviriini

Kysettäessä yhdessä ribaviriinin kanssa ViraferonPeg ei aiheuttanut sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin havaittu jommallakummalla aineella yksinään. Tärkein hoitoon liittyvä muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia, jonka vaikeusaste oli suurempi kuin jommankumman vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvittäisiin ViraferonPeg-hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos ViraferonPegia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Ennen käyttövalmiiksi saattamista
3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Eikä jäädy.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sekä kuiva-aine että liuotin on pakattu kaksisäiliöiseen sylinteriampulliin (tyyppi I piilasia), ja ne erottaa bromobutyylikumimäntä. Sylinteriampulli on toisesta päästä suljettu polypropyleenikorkilla, jossa on bromobutyylikumireunus ja toisessa päässä on bromobutyylikumimäntä.

Virafend-Peg on saatavana:

- 4 esitäytetty kynä (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioneistettä varten, 1 neula (paikoilleen painettava neula), 2 puhdistuspyyhettä;
- 4 esitäytettyä kynää (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioneistettä varten, 4 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 8 puhdistuspyyhettä;
- 12 esitäytettyä kynää (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioneistettä varten, 12 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 24 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ViraferonPeg esitäytetty kynä otetaan jääkaapista ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi (ei yli 25 °C).

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 50 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 80 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 100 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 120 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä ViraferonPeg-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 150 mikrogrammaa/0,5 ml.

ViraferonPeg pistetään ihon alle, kun jauhe on ohjeiden mukaan liuotettu käyttövalmiiksi ja neula liuotettu paikalleen sekä annos valittu. Pakkausselosteen liitteenä on yksityiskohtaiset kuvalliset käyttöohjeet.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmis injektioneste silmämääräisesti, kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet. Injektionesteen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, valmistetta ei tule käyttää. Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt liuos ja ViraferonPeg esitäytetty kynä on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/132/031

EU/1/00/132/032

EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/132/035

EU/1/00/132/036

EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/132/039

EU/1/00/132/040

EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/132/043

EU/1/00/132/044

EU/1/00/132/046

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/132/047

EU/1/00/132/048

EU/1/00/132/050

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.5.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tiedot tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvetöön kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärä (EVRD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 50 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhke
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa
ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
50 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/001 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/132/002 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/132/003 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/132/004 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/005 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/132/026 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViraferonPeg 50 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 80 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa
ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
80 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/006 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/132/007 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/132/008 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/132/009 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/010 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/132/027 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViraferonPeg 80 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 100 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa
ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
100 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/011 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/132/012 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/132/013 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/132/014 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/015 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/132/028 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViraferonPeg 100 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 120 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa
ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
120 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/016 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/132/017 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/132/018 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/132/019 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/020 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/132/029 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViraferonPeg 120 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 150 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, josta saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa
ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
150 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/021 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/132/022 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/132/023 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/132/024 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/025 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/132/030 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViraferonPeg 150 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ViraferonPeg – liuotinampulli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ViraferonPegia varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,7 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
50 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos 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

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/031 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/032 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/034 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDONPISTEKIRJOITUKSELLA

VirafondPeg 50 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkarosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
80 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULTOUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/035 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/036 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/038 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ViralferonPeg 80 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
100 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULTOUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/039 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/040 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/042 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTALUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViralferonPeg 100 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK).

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
120 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULTOUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos 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

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/043 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/044 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/046 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViralferonPeg 120 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
150 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULTOUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos 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

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/132/047 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/048 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/132/050 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ViralferonPeg 150 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ViraferonPeg on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ViraferonPegia
3. Miten ViraferonPegia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ViraferonPegin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ViraferonPeg on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on proteiini nimeltään peginterferoni alfa-2b. Se kuuluu lääkeaineluokkaan, jota kutsutaan interferoniksi. Elimistösi puolustusjärjestelmä tuottaa interferoneita, jotka auttavat vastustamaan tulehduksia ja vakavia sairauksia. Tämä lääkevalmiste annostellaan elimistöösi pistoksena ja se vaikuttaa yhdessä puolustusjärjestelmäsi kanssa. Tätä lääkettä käytetään kroonisen C-hepatiitin eli maksan virusinfektion hoitoon.

Aikuiset

Tämän lääkkeen, ribaviriinin ja bosepreviirin yhdistelmää suositellaan tietyn tyyppisen kroonisen C-hepatiittivirusinfektion (C-hepatiitin) hoitoon 18 vuotta täyttäneille aikuisille. Sitä voidaan käyttää aikuisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen C-hepatiittiin, tai aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet interferoneita tai pegyloituja interferoneita.

Tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa suositellaan 18 vuotta täyttäneille aikuisille, joita ei ole hoidettu aiemmin näillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien aikuiset, joilla on myös kliinisesti havaittu HIV-infektio (immuunikatovirus). Tätä yhdistelmää voidaan käyttää myös aikuisille, joiden hoito alfainterferonin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla tai pelkällä alfainterferonilla on aiemmin epäonnistunut.

Jos sinulla on terveysongelmia, jonka vuoksi ribaviriinin käyttö on riskialtista tai jos sinulla on aiemmin ollut ongelmia sen ottamisessa, lääkäri voi todennäköisesti määrätä tätä lääkettä yksinään.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joiden kroonista C-hepatiittia ei ole aiemmin hoidettu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ViraferonPegia

Älä käytä ViraferonPegia

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- olet/lapsi on **allerginen** peginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet/lapsi on **allerginen** jollekin interferonille.
- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **sydänsairaus**, joka ei ole pysynyt hyvin hallinnassa viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana.
- sinulla/lapsella on vaikeita terveysongelmia, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- sinulla/lapsella on autoimmuunihepatiitti tai jokin muu **immuunijärjestelmän** sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää.
- sinulla/lapsella on vaikea **maksasairaus**, joka ei ole hallinnassa (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulla/lapsella on **kilpirauhasen sairaus**, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- sinulla/lapsella on **epilepsia**, kouristuskohdauksia aiheuttava sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan **telbivudiinilla** (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg").

Et saa käyttää ViraferonPegia, jos jokin edellä kuvatuista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Lapset ja nuoret **eivät saa käyttää** tätä lääkettä myöskään, jos heillä on ollut **vakavia hermostollisia tai psyykkisiä ongelmia**, kuten **vaikea masennus** tai **itsetuhoajatuksia**.

Muistutus: Lue kohta "Älä ota" myös **ribaviriinin** ja **bospreviirin** pakkausselosteista ennen kuin käytät niitä yhdistelmähoitona tämän lääkkeen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyyssreaktion oireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä** tai olet/lapsi on **väärinkäyttänyt päihteitä** (esim. alkoholi tai huumeeet).
Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psykiatrinen sairaus (ks. edellä kohta "Älä käytä ViraferonPegia").
- saat/lapsi saa hoitoa **psyykkiseen sairauteen** tai olet/lapsi on aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien **masennukseen** (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai **itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen** (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").
- sinulla/lapsella on joskus ollut **sydänkohtaus** tai **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **munuaissairaus**, lääkäri saattaa määrätä tavanomaista pienemmän annoksen ja tarkkailla munuaisten toiminnasta kertovia veriarvoja säännöllisesti hoidon aikana. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, lääkäri tarkkailee sinua tai hoitamaasi lasta huolellisesti punasolujen määrän alenemisen varalta.
- sinulla/lapsella on **kirroosi** tai muu **maksasairaus** (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulle/lapselle ilmaantuu **vilustumisen** tai muun hengitystietulehduksen oireita kuten **kuumetta, yskää** tai **hengitysvaikeuksia**.
- sinulla/lapsella on **sokeritauti (diabetes)** tai **korkea verenpaine**, lääkäri saattaa määrätä sinut tai hoitamasi lapsen silmätarkastukseen.
- sinulla/lapsella on ollut jokin vakava **sairaus, jolla oli vaikutus hengitykseen tai vereen**.
- sinulla/lapsella on ihosairaus, **psoriaasi** tai **sarkoidoosi**, joita tämän lääkkeen käyttö saattaa pahentaa.

- suunnittelet **raskautta**, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.
 - jos sinulle/lapselle on tehty **elinsiirto**, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
 - jos sinua/lasta hoidetaan myös **HIV:n** vuoksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg”).
 - jos sinulla/lapsella on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin.
- Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä ongelmia on raportoitu tätä lääkettä ja ribaviriinia yhdistelmähoidon saavilla potilailla. Sinulle saattaa kehittyä **iensairaus**, joka saattaa johtaa hampaiden lähtemiseen. Sinulle voi ilmentua myös **suun kuivumista** tai **oksentelua**, jotka voivat vahingoittaa hampaita. On tärkeää harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä, huuhtoa suu oksentamisen jälkeen ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaat.

Jotkut potilaat saattavat kokea hoidon aikana **silmäongelmia** tai harvoissa tapauksissa menettää näkökyvyn. Lääkärin tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Jos havaitset muutoksia näkökyvyssä, kerro lääkärille ja silmät on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat tulevaisuudessa johtaa silmäongelmiin (esim. diabetes tai korkea verenpaine), silmäsi pitää tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmään liittyy ongelma pahenee tai jos sinulle tulee uusia silmäoireita, hoitosi lopetetaan.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan ViraferonPeg-hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta varmistutaan, että saamasi hoito on turvallinen ja tehokas.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai vitamiineja/ravintolisiä sekä lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.
- olet samanaikaisesti **immuunikatoviruksen** kantaja (HIV-positiivinen) sekä **hepatiitti C -viruksen** (HCV) kantaja ja saat HIV-lääkkeitä [nukleosidikäänteiskopiojaentsyymien estäjää (NRTI) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta.
 - o Tämän lääkkeen käyttö yhdessä ribaviriinin ja HIV-lääkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohapposidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien riskiä: punasolujen, valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen. Potilailla, joilla on edennyt maksasairaus ja jotka saavat HAART-hoitoa, maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Tämän vuoksi pelkästään tämän lääkkeen tai tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.
 - o Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako ribaviriini näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää ribaviriinihoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja tätä lääkettä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja tämän lääkkeen käyttöä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa ei siksi suositella.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

- käytät **telbivudiinia**. Jos otat **telbivudiinia** samanaikaisesti tämän lääkkeen tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti telbivudiinin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Tämän lääkkeen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Tyttöjen ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

Ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sinun ja partnerisi tulee olla **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö** tai **nainen** ja käytät ribaviriinia, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**:

älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa, ellei käytä **kondomia**. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tämä lääkeaine rintamaitoon. Siksi sinun ei pidä **imettää**, jos käytät tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Muistutus: Lue kohta ”Raskaus ja imetys” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä minkään työvälineitä tai koneita, jos tämän lääkkeen käyttö tekee sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

ViraferonPeg sisältää sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten ViraferonPegia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta

Lääkäri on määrittänyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon mukaan. Annosta voidaan tarpeen mukaan muuttaa hoidon aikana.

Tämä lääke annetaan pistoksena ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se pistetään lyhyellä injektioneulalla aivan ihon alla olevaan rasvakudokseen. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan liuoksen valmistamisessa ja pistoksen antamisessa. **Yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen antamisesta ihon alle ovat tämän selosteen lopussa (ks. kohta ”Miten pistät ViraferonPegin itse”).**

Injektionesteisiin käytettävä vesi ja ViraferonPeg kuiva-aine on pakattu erillisiin ampulleihin. Valmista annos juuri ennen pistämistä lisäämällä injektionesteisiin käytettävä vesi ViraferonPeg kuiva-aineeseen ja käytä annos välittömästi. Tarkastele liuosta huolellisesti ennen pistämistä. Liuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt (väri on muuttunut alkuperäisestä) tai jos siinä on hiukkasia. Hävitä pistämisen jälkeen injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos. Katsi hävitysohjeet kohdasta 5 ”ViraferonPegin säilyttäminen”.

Pistä tämä lääke kerran viikossa aina samana viikonpäivänä. Pistäminen viikoittain aina samaan aikaan päivästä helpottaa muistamaan annoksen ottamisen.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä ylitä suositeltua annosta ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos lääkäri on määrännyt tätä lääkettä sinulle yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa, lue ribaviriinin ja bosepreviirin pakkausselosteet, ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon.

Aikuiset – ViraferonPeg yhdistelmähoidossa

Kun tätä lääkettä annetaan yhtä aikaa ribaviriinin kanssa, tavallisimmin käytetty annos on 1,5 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi voi olla pienempi munuaistesi toiminnasta riippuen.

Aikuiset – pelkkä ViraferonPeg

Kun tätä lääkettä annetaan yksinään, tavallisin annos on 0,5 tai 1,0 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa kuuden kuukauden tai yhden vuoden ajan. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi saattaa munuaistesi toiminnasta riippuen olla pienempi. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.

Käyttö 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille

ViraferonPegia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. ViraferonPeg-annos lasketaan pituuden ja painon mukaan. Lääkäri määrää oikean annoksen sinulle tai hoitamallesi lapselle. Sinun tai hoitamasi lapsen hoidon kesto on joko yksi vuosi lääkärin harkinnan mukaan.

Kaikki potilaat

Jos pistät tämän lääkkeen itse, varmistu, että määrätty annos on selvästi merkitty pakkaukseen.

Jos käytät enemmän ViraferonPegia kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä sinun tai hoitamasi lapsen lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa ViraferonPegia

Ota/anna annos tätä lääkettä heti muistettuasi, mutta vain jos unohtamastasi annoksesta on kulunut korkeintaan 1-2 päivää. Jos seuraavan pistoksen aika on hyvin lähellä, älä korvaa unohtamaasi annosta kaksinkertaisella annoksella, vaan jatka hoitoa kuten tavallisesti.

Jos olet epävarma, ota yhteyttä sinun tai hoitamasi lapsen lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia tässä mainittuja haittavaikutuksia ei ilmenekään, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin hoitoa. Kun käytetään pelkästään tätä lääkettä, jotkut näistä haittavaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole ilmennyt ollenkaan.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut henkilöt masentuvat käyttäessään tätä lääkettä joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja toisinaan heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan muita ihmisiä kohtaan). Jotkut ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytösesi muuttuvan. Pyydä jotain perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvanee pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 1–5,5 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista vaaravista haittavaikutuksista ilmenee hoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- hengitysvaikeuksia (mukaan lukien hengästyneisyys),
- masentuneisuus,
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä, heitehuimaus,
- vaikea mahakipu tai -kouristus,
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen,
- kipeät tai tulehtuneet lihakset (toisinaan voimakasta).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- rintakipu, sydämen sykkeen muutokset,
- sekavuus,
- vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuus tai pistelyn tunne,
- kipu alaselissä tai kyljessä, virtsaamisvaikeudet,
- ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa,
- ihon tai limakalvon vaikea tai kivulias punoitus,
- vaikea verenvuoto nenässä, ikenissä tai muualla elimistössä.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- halu vahingoittaa itseä,
- aistiharhat.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- kouristuskohaus,
- verta tai verihyytymiä ulosteessa (tai mustat, tervamaiset ulosteet).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- halu vahingoittaa muita.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- masentuneisuus, ärtyneisyys, nukkumisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, mielialan vaihtelut,
- päänsärky, heitehuimaus, väsymyksen tunne, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, virusinfektio, heikkous,
- hengitysvaikeudet, nielutulehdus (kurkkukipu), yskä,
- vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ruokahalun väheneminen, painon aleneminen, suun kuivuminen,
- hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, ärsytys tai punoitus (ja harvinaisena ihovaurio pistokohdassa),
- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy),
- nivel- ja lihaskipu, lihas- ja luukipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuvien verenvuotoihin, virtsahapon ylimäärä veressä (kuten kihdissä), alhainen veren kalsiumpitoisuus,
- vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä saattaa aiheuttaa hermostuneisuutta, heikentää lämmönsietokykyä ja aiheuttaa liimahikoilua, painon alenemista, sydämen tykytystä ja vapinaa), rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), janon tunne,
- muuttunut tai aggressiivinen käytös (kohdistuu ensisijaisesti muihin), levottomuus, hermostuneisuus, unisuuden tunne, univaikeudet, poikkeavat unet, kiinnostuksen puute, seksuaalisen kiinnostuksen puute, erektio-ongelmat, ruokahalun lisääntyminen, sekavuus, käsien vapina, koordinaatiokyvyn heikentyminen, huimaus (kiertävä tunne), tunnottomuus, kivun tai pistelyn tunne, tuntoaistin muutokset, lihasjännitys, kipu raajoissa, nivelulehdus, migreeni, lisääntynyt hikoilu,
- kipu tai infektio silmässä, näön sumeneminen, silmien kuivuus tai vetisyys, muutokset kuulossa tai kuulon menetykset, korvien soiminen,
- sivuontelotulehdus (sinuitti), hengitystieinfektiot, tukkoinen tai vuotava nenä, vaikeus puhua, nenäverenvuoto, yskänrokko (herpes simplex), sieni- tai bakteeri-infektiot, korvatulehdus tai korvasärky,
- ruoansulatusvaikeudet, närästys, punoitus tai haavaumat suussa, polttava tunne kielessä, punoittavat tai vuotavat ikenet, ummetus, ilmavaivat, vatsan alueen turvotus, peräpukamat, kipeä kieli, makuaistin muutos, hampasongelma, elimistön liiallinen kuivuminen, maksan suurentuminen,
- psoriasis, herkkyyys auringonvalolle, ihottuma, jossa koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriöt, kasvojen turvotus, käsien tai jalkojen turvotus, ekseema-tyyppinen ihottuma (tulehtunut, punoittava, kutiseva ja kuiva iho, jolla mahdollisesti vuotavia leesioita), akne, nokkosrokko, poikkeava karvan rakenne, kynsien häiriö, kipu pistokohdassa,
- vaikea, epäsäännöllinen tai puuttuva kuukautiskierto, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen tai munasarjojen vaivat, kipu rinnoissa, seksuaalisuuden ongelma, eturauhasen ärsytys, lisääntynyt virtsaamistarve,
- rintakipu, kipu oikealla kyljessä, huonovointisuus, korkea tai alhainen verenpaine, heikkouden tunne, punastuminen, sydämen tykytys, nopea sydämen syke.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- itsemurha, itsemurhan yritys, itsetuhoajatukset, paniikkikohtaus, harhakuvitelmat, aistiharhat,
- yliherkkyysoireet lääkkeelle, sydänkohtaus, haimatulehdus, luukipu ja diabetes mellitus (sokeritauti),
- pumpulipalloläikät silmissä (valkeat saostumat verkkokalvolla).

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- diabeettinen ketoasidoosi (välitöntä hoitoa vaativa tila, joka johtuu huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen seurauksena vereen kertyneistä ketoaineista),
- kouristukset ja kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielen häiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet),
- silmäongelmat mukaan lukien näkökyvyn muutokset, verkkokalvon vauriot, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus,
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epänormaali sydämen lyöntirytmi, perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), lihaskudoksen ja ääreishermoston tulehdus tai rappeutuminen, munuaisongelmat,
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- aplastinen anemia, aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma), toksinen epidermaalinen nekrolyysi / Stevens-Johnsonin oireyhtymä / erythema multiforme (kirjo ihotauti, joiden vaikeusaste vaihtelee kuolemaan asti ja joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihon kuoriutumista taudin vaivaamalla ihon alueella).
- tajunnan menetystä on esiintynyt alfa-interferonien käytön yhteydessä hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla.

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- puhdas punasoluplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt). Tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.
- kasvohalvaus (kasvojen toisen puolen voimattomuus ja roikkuminen), vaikeat allergiset reaktiot kuten angioedeema (allerginen ihosairaus, jolle on tunnusomaista laikukas paikallinen turvotus iholla ja ihonalaisessa kerroksessa, limakalvoilla ja joskus sisäelimeissä), mania (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), perikardiaalinen effuusio (nesteiden kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), kielen värimuutos.
- toisten henkeä uhkaavat vaikutukset.
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen).
- keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, jolla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia ViraferonPeg-hoidon aloittamisen jälkeen.
- B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla.

Varoitukset aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HAART-hoitoa, tämän lääkkeen ja ribaviiriin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan sekä veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla (aikuisilla), jotka saavat HAART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia muita (ei lueteltu yllä) haittavaikutuksia tämän lääkkeen ja ribaviiriinikapseleiden yhdistelmähoidon aikana:

- suun kandidiaasi (hiivatulehdus),
- rasva-aineenvaihdunnan heikentyminen,
- CD4-lymfosyyttien vähentyminen,

- ruokahalun väheneminen,
- selkäsärky,
- maksatulehdus,
- kipu raajoissa,
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahalun menetys, heitehuimaus, päänsärky, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu,
- hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kipu nivelissä ja lihaksissa, pistokohdan punoitus,
- ärtyisä olo, väsymyksen tunne, huonovointisuus, kipu, vilunväristykset, kuume, vilustuminen, kaltaiset oireet, heikkouden tunne, kasvunopeuden hidastuminen (pituus ja paino ikään nähden),
- veren punasolujen määrän vähentyminen, joka saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenhädistys, heitehuimaus.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- sieni-infektiot, vilustuminen, yskänrokko, nielutulehdus (kipeä kurkku), sinuotitulehdus (sinuiitti), korvatulehdus, yskä, kurkkukipu, vilun tunne, kipu silmästä,
- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuvii verenvuotoihin, rauhasten turvotus (imusolmukkeiden turvotus), veren kilpirauhaskokeen poikkeavuus, vähentynyt kilpirauhasen toiminta, minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä,
- halu tai yritys vahingoittaa itseään, aggressiivinen käytös, levottomuus, kiukkuisuus, mielialan vaihtelut, hermostuneisuus tai levottomuus, märehteleisyys, tuskaisuus, nukkumisvaikeudet, tunne-elämän epävakaisuus, huonolaatuinen uni, ahdistuksen tunne, tarkkaavaisuuden häiriö,
- makuaistin muutos, ripuli, vatsavaivat, kipu suussa,
- pyörtyminen, sydämentykytys, nopea syönnin lyöntirytmi, punoitus, nenäverenvuoto,
- suun haavaumat, huulten rohtuminen ja suupielten halkeamat, ihottuma, ihon punoitus, kutina, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), akne,
- selkäkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, pistokohdan kuivuminen, kipu, ihottuma, ärsytys tai kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- virtsaamisvaikeus lisääntynyt virtsaamistarve, proteiinin erittyminen virtsaan, kivuliaat kuukautiset,
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), mahan ja suolen limakalvon tulehdus, ientulehdus, maksan suurentuminen,
- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, pelko, painajaiset, vapina, vähentynyt kosketustunto, levottomuus tai pistelyn tunne, yhden tai useamman hermon säteilevä kipu, uneliaisuus,
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, silmien kutina, kipu silmässä, näön sumentuminen, valoyliherkkyys,
- alhainen verenpaine, kalpeus, epämukava tunne nenässä, nenän vuotaminen, hengityksen vinkuminen, hengityksen vaikeutuminen, kipu tai epämukava tunne rinnassa,
- ihon punoitus, turvotus tai kipu, vyöruusu, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy kohollaan olevia läiskiä, ihon värjäytyminen, ihon hilseily, lihaskudoksen lyheneminen, lihasten nykiminen, kipu kasvoissa, mustelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen

turvallisuudesta.

Muistutus aikuisille potilaille, joille on määrätty tämän lääkkeen, bosepreviirin ja ribaviriinin kolmoishoito: Lue näiden lääkkeiden pakkausselosteen kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

5. ViraferonPegin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. tai EXP).

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (liuos, jonka valmistit lisäämällä injektionesteisiin käytettävää vettä ViraferonPeg kuiva-aineeseen) pitää käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kuiva-aineessa värjäytymistä. Kuiva-aineen pitää olla valkoista. Käyttövalmiiksi sekoitetun injektionesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia, älä käytä valmistetta. ViraferonPeg-injektiopullot on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ViraferonPeg sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2b.

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injeksiopullo sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määrítettynä proteiinina. Yhdestä injeksiopullostsa saadaan 50 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injeksiopullo sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määrítettynä proteiinina. Yhdestä injeksiopullostsa saadaan 80 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injeksiopullo sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määrítettynä proteiinina. Yhdestä injeksiopullostsa saadaan 100 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injeksiopullo sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määrítettynä proteiinina. Yhdestä injeksiopullostsa saadaan 120 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injeksiopullo sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määrítettynä proteiinina. Yhdestä injeksiopullostsa saadaan 150 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

- Muut aineet ovat:
Kuiva-aine: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti; sakkaroosi ja polysorbaatti 80
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääke on injektiokuiva-aine ja liuotin (neste), liuosta varten.

Valkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin on 2 ml:n lasiampullissa.

ViraferonPeg on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 1 ampulli liuotinta;
- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli liuotinta, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 4 ampullia liuotinta;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 4 ampullia liuotinta, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä;
- 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia liuotinta;
- 12 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 12 ampullia liuotinta, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SP Labo N.V.
 Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteen myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Miten pistät ViraferonPegin itse?

Terveystieteiden tutkimuskeskus neuvoo sinua tämän lääkkeen pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellei varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii. Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää tämän lääkkeen. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo ViraferonPeg-injektiokuiva-ainetta
 - ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, liuotin ViraferonPeg-injektionesteen valmistamista varten
 - 1 ml:n injektioruisku
 - pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään ViraferonPeg-injektiokuiva-ainepulloon
 - lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
 - puhdistuspyyhe
- Pese kätesi huolellisesti.

ViraferonPeg-injektiokuiva-aineen liuottaminen

Ennen liuottamista tämä lääke on joko valkoista, tabletin muotoista kiinteää ainetta, joka on kokonaisena tai paloina, tai valkoista jauhetta.

Kun koko määrä liuotinta yhdistetään koko määrään ViraferonPeg-injektiokuiva-ainetta, valmiin liuoksen pitoisuus on oikea ja siitä voidaan mitata tarvitsemasi annos. Jos 0,5 ml:ssa liuosta on nimilipun mukainen määrä ainetta).

Tämän lääkkeen injektio-liuoksen valmistamisessa, annoksen määrittämisessä ja pistämisessä katoaa hävikkinä pieni määrä liuosta. Jokaisessa injektio-pullossa on siksi ylimäärä liuotinta ja ViraferonPeg-kuiva-ainetta, jotta varmasti saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa ViraferonPeg-injektio-liuosta.

- Poista ViraferonPeg-injektio-pullon suojakorkki.
- Puhdista injektio-pullon 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 liuotin-pullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla.
- Katkaise liuotin-ampullin kaula.
- Vie neula liuotin-pulliin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.
- Työnnä neula ViraferonPeg-injektio-pullon kumitulpan läpi. Vie varovaisesti neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa.
- Ruiskuta liuos pulloon **HITAASTI** pitkin pullon sisäseinämää. Vältä ruiskuttamasta suoraan valkoiseen kiinteään aineeseen tai jauheeseen tai ruiskuttamasta nestettä liian nopeasti, sillä tällöin muodostuu suuri määrä ilmakuplia. Liuos saattaa olla samea tai poreileva muutaman minuutin ajan. Tämä kuuluu asiaan eikä anna aiheuttaa huoleen.
- Varmista, että kaikki sisältö liukenisi, pyörittele ViraferonPeg-injektio-pulloa kevyesti ruiskun neuloineen ollessa kiinni injektio-pullossa.
- **Älä ravista**, vaan kääntelee pulloa kevyesti ylösalaisin kunnes kaikki pullossa oleva jauhe on liuenut.
- Sisällön pitäisi nyt olla kauttaaltaan liuenut.
- Pidä injektio-pulloa ylösalaisin ja anna mahdollisten ilmakuplien nousta liuoksen pintaan. Kun kaikki ilmakuplat ovat nousseet liuoksen pinnalle, liuoksen tulisi olla kirkasta ja yläosassa pienten ilmakuplien muodostama rengas. Käytä liuos välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 24 tuntia.

ViraferonPeg-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat injektiopullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on ViraferonPeg-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun hieman enemmän kuin lääkärin sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloinneen ylösalaisin olevassa injektiopullossa. Irrota ruisku pitkistä 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 neuloinneen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25 °C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkista käyttövalmis liuos silmämääräisesti ennen pistämistä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä (liuoksen alkuperäisen värin muuttumista) tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakerrosta. Tällaisia ovat reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua) ja vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi iho kohdasta, johon aiot pistää. Odota, että iho on kuivunut. Poista neulan suojus. Nipistä kevyesti toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää.

Työnnä neula ihoon noin 45°kulmassa. Kun neula on ihossa, kiinnitä ihopoimua pitänyt kätesi pitämään kiinni ruiskun säiliöstä. Vedä mäntää hieman takaisin päin toisella kädellä. Jos ruiskuun ilmaantuu verta, neula on osunut verisuoneen. Älä ruiskuta tähän kohtaan, vaan vedä neula ulos ja pistä uudelleen.

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.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ViraferonPeg on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ViraferonPegia
3. Miten ViraferonPegia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ViraferonPegin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ViraferonPeg on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on proteiini nimeltään peginterferoni alfa-2b. Se kuuluu lääkeaineluokkaan, jota kutsutaan interferoniksi. Elimistösi puolustusjärjestelmä tuottaa interferoneita, jotka auttavat vastustamaan tulehduksia ja vakavia sairauksia. Tämä lääkevalmiste annostellaan elimistösi pistoksena ja se vaikuttaa yhdessä puolustusjärjestelmäsi kanssa. Tätä lääkettä käytetään kroonisen C-hepatiitin eli maksan virusinfektion hoitoon.

Aikuiset

Tämän lääkkeen, ribaviriinin ja bosepreviirin yhdistelmää suositellaan tietyn tyyppisen kroonisen C-hepatiittivirusinfektion (C-hepatiitin) hoitoon 18 vuotta täyttäneille aikuisille. Sitä voidaan käyttää aikuisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen C-hepatiittiin, tai aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet interferoneita tai pegyloituja interferoneita.

Tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa suositellaan 18 vuotta täyttäneille aikuisille, joita ei ole hoidettu aiemmin näillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien aikuiset, joilla on myös kliinisesti havaittu HIV-infektio (immuunikatovirus). Tätä yhdistelmää voidaan käyttää myös aikuisille, joiden hoito alfainterferonin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla tai pelkällä alfainterferonilla on aiemmin epäonnistunut.

Jos sinulla on terveysongelmia, jonka vuoksi ribaviriinin käyttö on riskialtista tai jos sinulla on aiemmin ollut ongelmia sen ottamisessa, lääkäri voi todennäköisesti määrätä tätä lääkettä yksinään.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joiden kroonista C-hepatiittia ei ole aiemmin hoidettu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ViraferonPegia

Älä käytä ViraferonPegia

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- olet/lapsi on **allerginen** peginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet/lapsi on **allerginen** jollekin interferonille.
- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **sydänsairaus**, joka ei ole pysynyt hyvin hallinnassa viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana.
- sinulla/lapsella on vaikeita terveysongelmia, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- sinulla/lapsella on autoimmuunihepatiitti tai jokin muu **immuunijärjestelmän** sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää.
- sinulla/lapsella on vaikea **maksasairaus**, joka ei ole hallinnassa (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulla/lapsella on **kilpirauhasen sairaus**, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- sinulla/lapsella on **epilepsia**, kouristuskohauksia aiheuttava sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan **telbivudiinilla** (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg").

Et saa käyttää ViraferonPegia, jos jokin edellä kuvatuista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Lapset ja nuoret **eivät saa käyttää** tätä lääkettä myöskään, jos heillä on ollut **vakavia hermostollisia tai psyykkisiä ongelmia**, kuten **vaikea masennus** tai **itsetuhoajatuksia**.

Muistutus: Lue kohta "Älä ota" myös **ribaviriinin** ja **sofebiviirin** pakkausselosteista ennen kuin käytät niitä yhdistelmähoitona tämän lääkkeen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyyssreaktion oireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä** tai olet/lapsi on **väärinkäyttänyt päihteitä** (esim. alkoholi tai huumeet).
Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psykiatrinen sairaus (ks. edellä kohta "Älä käytä ViraferonPegia").
- saat/lapsi saa hoitoa **psyykkiseen sairauteen** tai olet/lapsi on aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien **masennukseen** (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai **itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen** (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").
- sinulla/lapsella on joskus ollut **sydänkohtaus** tai **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **munuaissairaus**, lääkäri saattaa määrätä tavanomaista pienemmän annoksen ja tarkkailla munuaisten toiminnasta kertovia veriarvoja säännöllisesti hoidon aikana. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, lääkäri tarkkailee sinua tai hoitamaasi lasta huolellisesti punasolujen määrän alenemisen varalta.
- sinulla/lapsella on **kirroosi** tai muu **maksasairaus** (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulle/lapselle ilmaantuu **vilustumisen** tai muun hengitystietulehduksen oireita kuten **kuumetta, yskää** tai **hengitysvaikeuksia**.
- sinulla/lapsella on **sokeritauti (diabetes)** tai **korkea verenpaine**, lääkäri saattaa määrätä sinut tai hoitamasi lapsen silmätarkastukseen.
- sinulla/lapsella on ollut jokin vakava **sairaus, jolla oli vaikutus hengitykseen tai vereen**.
- sinulla/lapsella on ihosairaus, **psoriaasi** tai **sarkoidoosi**, joita tämän lääkkeen käyttö saattaa pahentaa.

- suunnittelet **raskautta**, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.
 - jos sinulle/lapselle on tehty **elinsiirto**, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
 - jos sinua/lasta hoidetaan myös **HIV:n** vuoksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg”).
 - jos sinulla/lapsella on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin.
- Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä ongelmia on raportoitu tätä lääkettä ja ribaviriinia yhdistelmähoidon saavilla potilailla. Sinulle saattaa kehittyä **iensairaus**, joka saattaa johtaa hampaiden lähtemiseen. Sinulle voi ilmentua myös **suun kuivumista** tai **oksentelua**, jotka voivat vahingoittaa hampaita. On tärkeää harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä, huuhtoa suu oksentamisen jälkeen ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaat.

Jotkut potilaat saattavat kokea hoidon aikana **silmäongelmia** tai harvoissa tapauksissa menettää näkökyvyn. Lääkärin tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Jos havaitset muutoksia näkökyvyssä, kerro lääkärille ja silmät on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat tulevaisuudessa johtaa silmäongelmiin (esim. diabetes tai korkea verenpaine), silmäsi pitää tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmään liittyy ongelma pahenee tai jos sinulle tulee uusia silmäoireita, hoitosi lopetetaan.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan ViraferonPeg-hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta varmistutaan, että saamasi hoito on turvallinen ja tehokas.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja ViraferonPeg

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai vitamiineja/ravintolisiä sekä lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.
- olet samanaikaisesti **immuunikatoviruksen** kantaja (HIV-positiivinen) sekä **hepatiitti C -viruksen** (HCV) kantaja ja saat HIV-läkkeitä [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjää (NRTI) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta.
 - o Tämän lääkkeen käyttö yhdessä ribaviriinin ja HIV-läkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohapposidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien riskiä: punasolujen, valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen. Potilailla, joilla on edennyt maksasairaus ja jotka saavat HAART-hoitoa, maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Tämän vuoksi pelkästään tämän lääkkeen tai tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.
 - o Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako ribaviriini näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää ribaviriinihoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja tätä lääkettä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja tämän lääkkeen käyttöä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa ei siksi suositella.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

- käytät **telbivudiinia**. Jos otat **telbivudiinia** samanaikaisesti tämän lääkkeen tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti telbivudiinin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Tämän lääkkeen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Tyttöjen ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

Ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sinun ja partnerisi tulee olla **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö** tai **nainen** ja käytät ribaviriinia, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**:
älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa, ellei käytä **kondomia**. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tämä lääkeaine rintamaitoon. Siksi sinun ei pidä **imettää**, jos käytät tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Muistutus: Lue kohta ”Raskaus ja imetys” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä muiden työvälineitä tai koneita, jos tämän lääkkeen käyttö tekee sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

Viraferon Peg sisältää sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten ViraferonPegia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta

Lääkäri on määrittänyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon mukaan. Annosta voidaan tarpeen mukaan muuttaa hoidon aikana.

Tämä lääke annetaan pistoksena ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se pistetään lyhyellä neulalla aivan ihon alla olevaan rasvakudokseen. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan liuoksen valmistamisessa ja pistoksen antamisessa. **Yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen antamisesta ihon alle ovat tämän selosteen lopussa (ks. LIITE PAKKAUSSELOSTEESEEN ”Miten ViraferonPeg esitetyt kynää käytetään”).**

Valmista annos juuri ennen pistämistä ja käytä annos välittömästi. Tarkastele liuosta huolellisesti ennen pistämistä. Liuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt (väri on muuttunut alkuperäisestä) tai jos siinä on hiukkasia. Hävitä pistämisen jälkeen ViraferonPeg-esitetyt kynä (CLEARCLICK) ja sinne mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos. Katso hävitysohjeet kohdasta 5 ”ViraferonPeg-kynän säilyttäminen”.

Pistä tämä lääke kerran viikossa aina samana viikonpäivänä. Pistäminen viikoittain aina samaan aikaan päivästä helpottaa muistamaan annoksen ottamisen.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä ylitä suositeltua annosta ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos lääkäri on määrännyt tätä lääkettä sinulle yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa, lue ribaviriinin ja bosepreviirin pakkausselosteet, ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon.

Aikuiset – ViraferonPeg yhdistelmähoidossa

Kun tätä lääkettä annetaan yhtä aikaa ribaviriinin kanssa, tavallisimmin käytetty annos on 1,5 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi voi olla pienempi munuaistesi toiminnasta riippuen.

Aikuiset – pelkkä ViraferonPeg

Kun tätä lääkettä annetaan yksinään, tavallisin annos on 0,5 tai 1,0 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa kuuden kuukauden tai yhden vuoden ajan. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi saattaa munuaistesi toiminnasta riippuen olla pienempi. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.

Käyttö 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille

ViraferonPegia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. ViraferonPeg-annos lasketaan pituuden ja painon mukaan. Lääkäri määrää oikean annoksen sinulle tai hoitamallesi lapselle. Sinun tai hoitamasi lapsen hoidon kesto on joko yksi vuosi lääkärin harkinnan mukaan.

Kaikki potilaat

Jos pistät tämän lääkkeen itse, varmistu, että määrätty annos on selvästi merkitty saamaasi pakkaukseen.

Jos käytät enemmän ViraferonPegia kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä sinun tai hoitamasi lapsen lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa ViraferonPegia

Ota/anna annos tätä lääkettä heti muistettuasi, mutta vain jos unohtamastasi annoksesta on kulunut korkeintaan 1-2 päivää. Jos seuraavan pistoksen aika on hyvin lähellä, älä korvaa unohtamaasi annosta kaksinkertaisella annoksella, vaan jatka hoitoa kuten tavallisesti.

Jos olet epävarma, ota yhteyttä sinun tai hoitamasi lapsen lääkäriin tai apteekkikhenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia tässä mainittuja haittavaikutuksia ei ilmenekään, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin hoitoa. Kun käytetään pelkästään tätä lääkettä, jotkut näistä haittavaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole ilmennyt ollenkaan.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut henkilöt masentuvat käyttäessään tätä lääkettä joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja toisinaan heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan muita ihmisiä kohtaan). Jotkut ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytösesi muuttuvan. Pyydä jotain perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvanee pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 1–5,5 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista vaaravista haittavaikutuksista ilmenee hoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- hengitysvaikeuksia (mukaan lukien hengästyneisyys),
- masentuneisuus,
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä, heitehuimaus,
- vaikea mahakipu tai -kouristus,
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen,
- kipeät tai tulehtuneet lihakset (toisinaan voimakasta).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- rintakipu, sydämen sykkeen muutokset,
- sekavuus,
- vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuus tai pistelyn tunne,
- kipu alaselissä tai kyljessä, virtsaamisvaikeudet,
- ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa,
- ihon tai limakalvon vaikea tai kivulias punoitus,
- vaikea verenvuoto nenässä, ikenissä tai muualla elimistössä.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- halu vahingoittaa itseä,
- aistiharhat.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- kouristuskohaus,
- verta tai verihyytymiä ulosteessa (tai mustat, tervamaiset ulosteet).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- halu vahingoittaa muita.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- masentuneisuus, ärtyneisyys, nukkumisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, mielialan vaihtelut,
- päänsärky, heitehuimaus, väsymyksen tunne, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, virusinfektio, heikkous,
- hengitysvaikeudet, nielutulehdus (kurkkukipu), yskä,
- vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ruokahalun väheneminen, painon aleneminen, suun kuivuminen,
- hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, ärsytys tai punoitus (ja harvinaisena ihovaurio) pistokohdassa,
- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy),
- nivel- ja lihaskipu, lihas- ja luukipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuvien verenvuotoihin, virtsahapon ylimäärä veressä (kuten kihdissä), alhainen veren kalsiumpitoisuus,
- vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä saattaa aiheuttaa hermostuneisuutta, heikentää lämpönsietokykyä ja aiheuttaa liikkahikoilua, painon alenemista, sydämen tykytystä ja vapinaa), rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), janon tunne,
- muuttunut tai aggressiivinen käytös (kohdistuu muihin), levottomuus, hermostuneisuus, unisuuden tunne, univaikeudet, poikkeavat unet, kiinnostuksen puute, seksuaalisen kiinnostuksen puute, erektio-ongelmat, ruokahalun lisääntyminen, sekavuus, käsien vapina, koordinaatiokyvyn heikentyminen, huimaus (kiertävä tunne), tunnottomuus, kivun tai pistelyn tunne, tuntoaistin muutokset, lihasjännitys, kipu raajoissa, nivelulehdus, migreeni, lisääntynyt hikoilu,
- kipu tai infektio silmässä, näön sumentuminen, silmien kuivuus tai vetisyys, muutokset kuulossa tai kuulon menetykset, korvien soiminen,
- sivuontelotulehdus (sinuitti), hengitystieinfektiot, tukkoinen tai vuotava nenä, vaikeus puhua, nenäverenvuoto, yskärokko (herpes simplex), sieni- tai bakteeri-infektiot, korvatulehdus tai korvasärky,
- ruoansulatusvaikeudet, närästys, punoitus tai haavaumat suussa, polttava tunne kielessä, punoittavat tai vuotavat ikenet, ummetus, ilmavaivat, vatsan alueen turvotus, peräpukamat, kipeä kieli, makuaistin muutos, hammasongelma, elimistön liiallinen kuivuminen, maksan suurentuminen,
- psoriasis, herkkyyys auringonvalolle, ihottuma, jossa koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriöt, kasvojen turvotus, käsien tai jalkojen turvotus, ekseema-tyyppinen ihottuma (tulehtunut, punoittava, kutiseva ja kuiva iho, jolla mahdollisesti vuotavia leesioita), akne, nokkosrokko, poikkeava karvan rakenne, kynsien häiriö, kipu pistokohdassa,
- vaikea, epäsäännöllinen tai puuttuva kuukautiskierto, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen tai munasarjojen vaivat, kipu rinnoissa, seksuaalisuuden ongelma, eturauhasen ärsytys, lisääntynyt virtsaamistarve,
- rintakipu, kipu oikealla kyljessä, huonovointisuus, korkea tai alhainen verenpaine, heikkouden tunne, punastuminen, sydämen tykytys, nopea sydämen syke.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- itsemurha, itsemurhan yritys, itsetuhoajatukset, paniikkikohtaus, harhakuvitelmat, aistiharhat,
- yliherkkyysreaktio lääkkeelle, sydänkohtaus, haimatulehdus, luukipu ja diabetes mellitus (sokeritauti),
- pumpulipalloläikät silmissä (valkeat saostumat verkkokalvolla).

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- diabeettinen ketoasidoosi (välitöntä hoitoa vaativa tila, joka johtuu huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen seurauksena vereen kertyneistä ketoaineista),
- kouristukset ja kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielen häiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet),
- silmäongelmat mukaan lukien näkökyvyn muutokset, verkkokalvon vauriot, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus,
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epänormaali sydämen lyöntirytm, perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), lihaskudoksen ja ääreishermoston tulehdus tai rappeutuminen, munuaisongelmat,
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- aplastinen anemia, aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma), toksinen epidermaalinen nekrolyysi / Stevens-Johnsonin oireyhtymä / erythema multiforme (kirjo ihotautia, joiden vaikeusaste vaihtelee kuolemaan asti ja joihin saattaa liittyä rakkuloita, kuume, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihon kuoriutumista taudin vaivaamalla ihon alueella).
- tajunnan menetystä on esiintynyt alfainterferonien käytön yhteydessä hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla.

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- puhdas punasoluplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt). Tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka lisäksi kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.
- kasvohalvaus (kasvojen toisen puolen voimattomuus ja roikkuminen), vaikeat allergiset reaktiot kuten angioedeema (allerginen ihosairaus, jolle on tunnusomaista laikukas paikallinen turvotus iholla ja ihonalaisessa kerroksessa, limakalvoilla ja joskus sisäelimissä), mania (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), perikardiaalinen effuusio (nesteiden kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), kielen värimuutos.
- toisten henkeä uhkaavat vaikutukset.
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen).
- keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, jolla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia ViraferonPeg-hoidon aloittamisen jälkeen.
- B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla.

Varoitukset aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HAART-hoitoa, tämän lääkkeen ja ribaviiriin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan sekä veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla (aikuisilla), jotka saavat HAART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia muita (ei lueteltu yllä) haittavaikutuksia tämän lääkkeen ja ribaviiriinikapseleiden yhdistelmähoidon aikana:

- suun kandidiaasi (hiivatulehdus),
- rasva-aineenvaihdunnan heikentyminen,
- CD4-lymfosyyttien vähentyminen,

- ruokahalun väheneminen,
- selkäsärky,
- maksatulehdus,
- kipu raajoissa,
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahalun menetys, heitehuimaus, päänsärky, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu,
- hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kipu nivelissä ja lihaksissa, pistokohdan punoitus,
- ärtysisä olo, väsymyksen tunne, huonovointisuus, kipu, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, heikkouden tunne, kasvunopeuden hidastuminen (pituus ja paino ikään nähden),
- veren punasolujen määrän vähentyminen, joka saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistus, heitehuimaus.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- sieni-infektiot, vilustuminen, yskänrokko, nielutulehdus (kipeä kurkku), sinuotitulehdus (sinuiitti), korvatulehdus, yskä, kurkkukipu, vilun tunne, kipu silmässä,
- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, rauhasten turvotus (imusolmukkeiden turvotus), veren kilpirauhaskokoon poikkeavuus, vähentynyt kilpirauhasen toiminta, minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä,
- halu tai yritys vahingoittaa itseään, aggressiivinen käytös, levottomuus, kiukkuisuus, mielialan vaihtelut, hermostuneisuus tai levottomuus, masentuneisuus, tuskaisuus, nukkumisvaikeudet, tunne-elämän epävakaisuus, huonolaatuinen uni, anisisuuden tunne, tarkkaavaisuuden häiriö,
- makuuainin muutos, ripuli, vatsavaivat, kipu suussa,
- pyörtyminen, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytmi, punoitus, nenäverenvuoto,
- suun haavaumat, huulten rohtuminen ja suupielten halkeamat, ihottuma, ihon punoitus, kutina, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), akne,
- selkäkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, pistokohdan kuivuminen, kipu, ihottuma, ärsytys tai kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- virtsaamisvaikeus, lisääntynyt virtsaamistarve, proteiinin erittyminen virtsaan, kivuliaat kuukautiset,
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), mahan ja suolen limakalvon tulehdus, ientulehdus, maksan suurentuminen,
- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, pelko, painajaiset, vapina, vähentynyt kosketustunto, levottomuus tai pistelyn tunne, yhden tai useamman hermon säteilevä kipu, uneliaisuus,
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, silmien kutina, kipu silmässä, lään sumentuminen, valoyliherkkyys,
- alhainen verenpaine, kalpeus, epämiellyttävä tunne nenässä, nenän vuotaminen, hengityksen vinkuminen, hengityksen vaikeutuminen, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa,
- ihon punoitus, turvotus tai kipu, yöruusu, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy kohollaan olevia läiskiä, ihon värjäytyminen, ihon hilseily, lihaskudoksen lyheneminen, lihasten nykiminen, kipu kasvoissa, mustelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen

turvallisuudesta.

Muistutus aikuisille potilaille, joille on määrätty tämän lääkkeen, bosepreviirin ja ribaviriinin kolmoishoito: Lue näiden lääkkeiden pakkausselosteen kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

5. ViraferonPegin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. tai EXP).

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäättyä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (liuos, jonka valmistit sekoittamalla kuiva-aineen ja veden esitäytetyssä kynässä) pitää käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kuiva-aineessa värjäytymistä. Kuiva-ainetta pitää olla valkoista. Käyttövalmiiksi sekoitetun injektionesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia, älä käytä valmistetta. Hävitä pistämisen jälkeen ViraferonPeg esitäytetty kynä (CLEARCLICK) ja sinne mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ViraferonPeg sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2b.

ViraferonPeg 50 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 50 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 80 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 80 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 100 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 100 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 120 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 120 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

ViraferonPeg 150 mikrogrammaa injeksiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 mikrogrammaa / 0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

- Muut aineet ovat:
Kuiva-aine: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti; sakkaroosi ja polysorbaatti 80.

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääke on injektiokuiva-aine ja liutin (neste), liuosta varten, esitäytetyssä kynässä (CLEARCLICK).

Sekä valkoinen jauhe että kirkas ja väritön liutin ovat pakatut kaksisäiliöiseen, lasiseen sylinteriampulliin, joka on kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä.

ViraferonPeg on saatavana eri pakkauskokoina:

- 1 esitäytetty kynä sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 1 neula (paikoilleen painettava neula), 2 puhdistuspyyhettä;
- 4 esitäytettyä kynää sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 4 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 8 puhdistuspyyhettä;
- 12 esitäytettyä kynää sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 12 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 24 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE PAKKAUSSELOSTEESEEN

Miten ViraferonPeg esitäytettyä kynää käytetään

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, miten pistät lääkeannoksesi esitäytetyllä kynällä. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä kohta kohdalta. Terveystieteiden henkilökunta opettaa sinulle, miten annos pistetään. Älä yritä pistää annosta itse ennen kuin olet varma, että olet ymmärtänyt, kuinka esitäytettyä kynää käytetään. Esitäytetty kynä on kertakäyttöinen.

Valmistautuminen

- Valitse hyvin valaistu, puhdas ja tasainen työskentelytaso, esimerkiksi pöytä.
- Ota esitäytetty kynä jääkaapista. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä kotelosta (Käyt. viim. päiv. tai EXP) ja varmista, ettei se ole vielä mennyt. Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
- Ota esitäytetty kynä kotelosta.
- Aseta esitäytetty kynä tasaiselle puhtaalle alustalle ja odota, kunnes se on lämmentynyt huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C). Tämä voi kestää jopa 20 minuuttia.
- Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä. Pidä työskentelyalusta, kätesi ja pistokohta puhtaina infektioriskin vähentämiseksi.

Tarvitset seuraavia tarvikkeita, jotka ovat kaikki mukana pakkauksessa:

- esitäytetty kynä (CLEARCLICK)
- paikoilleen painettava ("Push-On") neula
- 2 desinfiointipyyhettä.

Paikoilleen
painettava
neula



Ikkuna

Turvasuojus

Kynän
runko-osa

Valitsin

1. Lääkkeen sekoittamien

- Pidä esitäytettyä kynää pystyasennossa niin, että valitsin osoittaa alaspäin.
- Kierrä valitsin numeron 1 kohdalle (ks. kuva 1). Voit kuulla naksahduksen ("naks").



Kuva 1

- ÄLÄ RAVISTA. Käännä esitäytetty kynä varovasti ylösalaisin kaksi kertaa, jotta lääke sekoittuu (ks. kuva 2).



Kuva 2

- Tarkista ennen käyttöä kynän ikkunan läpi, että liuos on kirkasta ja väritöntä. Liuoksessa voi olla kuplia, se on normaalia. Älä käytä, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.
- ### 2. Neulan kiinnittäminen
- Kierrä valitsin numeron 2 kohdalle (ks. kuva 3). Voit kuulla naksahduksen ("naks").



Kuva 3

- Pyyhi desinfiointipyyhkeellä esitätetyn kynän pää, johon neula liitetään (ks. kuva 4).



Kuva 4

- Irrota neulansuojuksen keltainen suojapaperi ennen kuin kiinnität paikoilleen painettavan neulan esitätettyyn kynään (ks. kuva 5).



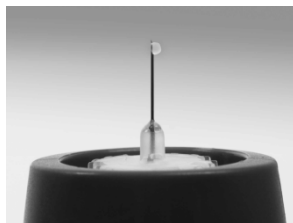
Kuva 5

- Pidä esitätettyä kynää pystyasennossa alustaa vasten ja paina neulaa suojuksineen voimakkaasti suoraan alaspäin (ks. kuva 6). Voit kuulla pehmeän suhauksen.



Kuva 6

- Ota neulansuojus pois. Neulasta saattaa tihkua hieman nestettä (ks. kuva 7). Tämä on normaalia.



Kuva 7

3. Annoksen valitseminen

- Kierrä valitsin sinulle määrätyn annoksen kohdalle (ks. kuva 8). Valitsimesta voi kuulua naksahduksia, kun sitä kierretään. Huom: Turvasuojus NAPSAHTAA YLÖS automaattisesti, kun valitsinta kierretään (ks. kuva 9). Voit kiertää valitsinta annosta suurentaen tai pienentäen ennen pistämistä.



Kuva 8



Kuva 9

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Nyt voit pistää annoksen

- Valitse pistokohta vatsan tai reiden alueelta. Älä pistä navan alueelle tai vyötärölle. Jos olet kovin laiha, pistä vain reiden alueelle. Vaihtelee pistokohtaa joka pistokerralla. Älä pistä ViraferonPegia kohtaan, jossa iho on ärtynyt, punoittava, mustelmilla tai infektoitunut tai jos siinä on arpia, raskausarpia tai kyhmyjä.
- Puhdista pistokohta uudella desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.
- Purista ihopoimu sormiesi väliin kohdasta, jonka äsken puhdistit pistosta varten.
- Paina esitäytetty kynä ihoa vasten kuvan 10 osoittamalla tavalla niin, että turvasuojus liukuu automaattisesti kynän sisään ja neula pääsee pistämään lääkkeen.
- **Pidä esitäytettyä kynää ihoa vasten 15 sekunnin ajan.** Huom: Esitäytetty kynä nakshtelee enintään 10 sekunnin ajan – annoksesta riippuen. Ylimääräiset 5 sekuntia varmistavat, että saat varmasti koko annoksen.
Huom: Kun esitäytetty kynä vedetään pois ihosta, turvasuojus lukkiutuu takaisin paikoilleen.



Kuva 10: Pistos reiteen

Pistostarvikkeiden hävittäminen

Esitäytetty kynä, neula ja kaikki pistostarvikkeet ovat kertakäyttöisiä, ja ne on hävitettävä pistämisen jälkeen. Hävitätty esitäytetty kynä turvallisesti suljetussa astiassa. Pyydä sopiva astia terveydenhoitohenkilökunnalta tai apteekista.