

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 1 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üvegnyi por 1 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Feloldás után 1 ml tartalma 1 millió NE interferon alfa-2b.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Fehér-krémszínű por.

Tiszta és színtelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerforma, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből készült, ill. egyszer használatos műanyag injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri (KIR) működés (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetegség, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Rendszeresen/ismételten humánplazma-eredetű albumint kapó betegeknél megfontolandó a megfelelő védőoltás (hepatitis A és B) adása.

A humán vérből vagy plazmából készített gyógyszerek használatából származó fertőzés megelőzését szolgáló általános intézkedések közé tartozik a donorok megválasztása, az egyes minták és az egyesített plazmák szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírus inaktiválására/eltávolítására irányuló hatékony gyártási lépések beiktatása.

Ennek ellenére, amikor humán vérből vagy plazmából készített gyógyszereket adagolnak, a fertőző anyagok átadását nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírus transzmisszióról nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor egy beteg Viraferon-t kap, jegyezzék fel a készítmény nevét és gyártási számát abból a célból, hogy fenntartsák a kapcsolatot a beteg és a készítmény gyártási tetelei között.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin -kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedés-lassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálózásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a

szájnyálkahártyára. A betegeknek napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hánynás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, ha csak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérum teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumoniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogeszteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra,

hogyan a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanomában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az 1. táblázat a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az 1. táblázatban felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); ritka (≥1/10 000, - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]

Nagyon ritka:	Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papilloedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés

Nem ismert:	Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkéreg*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkéreg, erythemás bőrkéreg, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vizelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyt- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális

fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Az átvihető kórokozókra vonatkozó biztonságosságot lásd a 4.4 pontban.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások	
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyosság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok	

eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejt szintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejt szintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerkezetét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtéből.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C:

Interferon ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjén interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicin,
Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Humán albumin oldat.

Oldószer: injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Elkészített oldat: Azonnali felhasználás ajánlott. Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása azonban 25 °C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A lejárati időn belül, a szállíthatóság és/vagy ambuláns kezelés megkönnyítése érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem oldják fel, nem szabad ismét hűtőszekrénybe tenni, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

24 mg por (ami 1 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butilgumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg), 1 injekciós fecskendővel, 2 injekciós tűvel és 1 törülközővel.

Kiszerelési egységek: 1.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon por oldatos injekcióhoz feloldása parenteralis adagoláshoz: A Viraferon egyadagos, 1 millió NE/ml hatáserősségű por formájában kerül forgalomba. Az injekciós üveg tartalmát 1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az elkészített oldat parenteralis adagolás szempontjából izotóniás.

A mikrobiológiai szennyeződés megakadályozása érdekében (lásd a betegtájékoztatót), a feloldás során be kell tartani a megfelelő óvintézkedéseket.

Steril injekciós fecskendő és injekciós tű segítségével 1 ml injekcióhoz való vizet kell a Viraferont tartalmazó injekciós üvegbe fecskendezni. Óvatosan kell rázni a por teljes feloldódásának elősegítésére. Ezt követően steril injekciós fecskendőbe kell felszívni a megfelelő adagot, majd befecskendezni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni az elkészített oldatot, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 3 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üvegnyi por 3 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Feloldás után 1 ml tartalma 3 millió NE interferon alfa-2b.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Fehér-krémszínű por.

Tiszta és színtelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-aminotranszferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körütekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naiv betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből készült, ill. egyszer használatos műanyag injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetegség, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági kísértés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszerrel felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének

szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakosított ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó betegen azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózissal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmia a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferon alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Rendszeresen/ismételten humánplazma-eredetű albumint kapó betegeknél megfontolandó a megfelelő védőoltás (hepatitis A és B) adása.

A humán vérből vagy plazmából készített gyógyszerek használatából származó fertőzés megelőzését szolgáló általános intézkedések közé tartozik a donorok megválasztása, az egyes minták és az egyesített plazmák szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírus inaktiválására/eltávolítására irányuló hatékony gyártási lépések beiktatása.

Ennek ellenére, amikor humán vérből vagy plazmából készített gyógyszereket adagolnak, a fertőző anyagok átadását nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírus transzmisszióról nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor egy beteg Viraferon-t kap, jegyezzék fel a készítmény nevét és gyártási számát abból a célból, hogy fenntartsák a kapcsolatot a beteg és a készítmény gyártási tételi között.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinrel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinrel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin -kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésllassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálzásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a

szájnyálkahártyára. A betegeknek napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hánynás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, ha csak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumoniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogeszteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra,

hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanomában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naiv, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); ritka (≥1/10 000, - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]

Nagyon ritka:	Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papilloedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés

Nem ismert:	Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vizelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyt- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális

fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Az átvihető kórokozókra vonatkozó biztonságosságot lásd a 4.4 pontban.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyosság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok	

eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejt szintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejt szintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerkezetét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtéből.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjait interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m^2 intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoportéhoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m^2 intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b a kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicin,
Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Humán albumin oldat.

Oldószer: injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Elkészített oldat: Azonnali felhasználás ajánlott. Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása azonban 25°C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Nem fagyasztható.

A lejárati időn belül, a szállíthatóság és/vagy ambuláns kezelés megkönnyítése érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt 25°C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem oldják fel, nem szabad ismét hűtőszekrénybe tenni, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

24 mg por (amely megfelel 3 millió NE-nek) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg), 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törülköző.
Kiszerelési egység: 1

vagy

24 mg por (ami 3 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg)
Kiszerelési egység: 6
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon por oldatos injekcióhoz feloldása parenteralis adagoláshoz: A Viraferon egyadagos, 3 millió NE/ml hatáserősségű por formájában kerül forgalomba. Az injekciós üveg tartalmát 1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az elkészített oldat parenteralis adagolás szempontjából izotóniás.

A mikrobiológiai szennyeződés megakadályozása érdekében (lásd a betegtájékoztatót), a feloldás során be kell tartani a megfelelő óvintézkedéseket.

Steril injekciós fecskendő és injekciós tű segítségével 1 ml injekcióhoz való vizet kell a Viraferont tartalmazó injekciós üvegbe fecskendezni. Óvatosan kell rázni a por teljes feloldódásának elősegítésére. Ezt követően steril injekciós fecskendőbe kell felszívni a megfelelő adagot, majd befecskendezni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni az elkészített oldatot, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 5 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üvegnyi por 5 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Feloldás után 1 ml tartalma 5 millió NE interferon alfa-2b.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Fehér-krémszínű por.

Tiszta és színtelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből készült, ill. egyszer használatos műanyag injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Rendszeresen/ismételten humánplazma-eredetű albumint kapó betegeknél megfontolandó a megfelelő védőoltás (hepatitis A és B) adása.

A humán vérből vagy plazmából készített gyógyszerek használatából származó fertőzés megelőzését szolgáló általános intézkedések közé tartozik a donorok megválasztása, az egyes minták és az egyesített plazmák szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírus inaktiválására/eltávolítására irányuló hatékony gyártási lépések beiktatása.

Ennek ellenére, amikor humán vérből vagy plazmából készített gyógyszereket adagolnak, a fertőző anyagok átadását nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírus transzmisszióról nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor egy beteg Viraferon-t kap, jegyezzék fel a készítmény nevét és gyártási számát abból a célból, hogy fenntartsák a kapcsolatot a beteg és a készítmény gyártási tetelei között.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésllassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a

szájnyálkahártyára. A betegeknek napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hánynás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegnek el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, ha csak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumoniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogeszteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra,

hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtjes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanomában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naiv, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]

Nagyon ritka:	Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papilloedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés

Nem ismert:	Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vizelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyt- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális

fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Az átvihető kórokozókra vonatkozó biztonságosságot lásd a 4.4 pontban.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások	
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyosság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogoealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok	

eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejt szintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejt szintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerkezetét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtéből.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követtek. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió beadásának befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjait interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicin,
Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Humán albumin oldat.

Oldószer: injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Elkészített oldat: Azonnali felhasználás ajánlott. Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása azonban 25 °C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A lejárati időn belül, a szállíthatóság és/vagy ambuláns kezelés megkönnyítése érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem oldják fel, nem szabad ismét hűtőszekrénybe tenni, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

24 mg por (ami 5 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butilgumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg), 1 injekciós fecskendővel, 2 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel. Kiszerelési egység: 1

Vagy

24 mg por (ami 5 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butilgumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg)

Kiszerelési egység: 6

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon por oldatos injekcióhoz feloldása parenteralis adagoláshoz: A Viraferon egyadagos, 5 millió NE/ml hatáserősségű por formájában kerül forgalomba. Az injekciós üveg tartalmát 1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az elkészített oldat parenteralis adagolás szempontjából izotóniás.

A mikrobiológiai szennyeződés megakadályozása érdekében (lásd a betegtájékoztatót), a feloldás során be kell tartani a megfelelő óvintézkedéseket.

Steril injekciós fecskendő és injekciós tű segítségével 1 ml injekcióhoz való vizet kell a Viraferont tartalmazó injekciós üvegbe fecskendezni. Óvatosan kell rázni a por teljes feloldódásának elősegítésére. Ezt követően steril injekciós fecskendőbe kell felszívni a megfelelő adagot, majd befecskendezni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni az elkészített oldatot, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 10 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üvegnyi por 10 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Feloldás után 1 ml tartalma 10 millió NE interferon alfa-2b.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Fehér-krémszínű por.

Tiszta és színtelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körütekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből készült, ill. egyszer használatos műanyag injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánpótlás alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánpótlás során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Rendszeresen/ismételten humánplazma-eredetű albumint kapó betegeknél megfontolandó a megfelelő védőoltás (hepatitis A és B) adása.

A humán vérből vagy plazmából készített gyógyszerek használatából származó fertőzés megelőzését szolgáló általános intézkedések közé tartozik a donorok megválasztása, az egyes minták és az egyesített plazmák szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírus inaktiválására/eltávolítására irányuló hatékony gyártási lépések beiktatása.

Ennek ellenére, amikor humán vérből vagy plazmából készített gyógyszereket adagolnak, a fertőző anyagok átadását nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik ismeretlen vagy újonnan megjelenő vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírus transzmisszióról nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor egy beteg Viraferon-t kap, jegyezzék fel a készítmény nevét és gyártási számát abból a célból, hogy fenntartsák a kapcsolatot a beteg és a készítmény gyártási tetelei között.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésllassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érésekre kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a

szájnyálkahártyára. A betegeknek napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hánynás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegnek el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, ha csak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumoniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogeszteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra,

hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtjes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanomában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naiv, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); ritka (≥1/10 000, - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek [§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]

Nagyon ritka:	Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaödemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papilloedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés

Nem ismert:	Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkéreg*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkéreg, erythemás bőrkéreg, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vizelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocita- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális

fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Az átvihető kórokozókra vonatkozó biztonságosságot lásd a 4.4 pontban.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekgyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági gondolatok vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások	
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyosság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok	

eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejt szintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majmfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejt szintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerkezetét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjait interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoportéhoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicin,
Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Humán albumin oldat.

Oldószer: injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Elkészített oldat: Azonnali felhasználás ajánlott. Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása azonban 25 °C hőmérsékleten 24 órán át igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A lejárati időn belül, a szállíthatóság és/vagy ambuláns kezelés megkönnyítése érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem oldják fel, nem szabad ismét hűtőszekrénybe tenni, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

24 mg por (ami 10 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg), 1 injekciós fecskendővel, 2 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel. Kiszerelési egységek: 1 és 10

Vagy

24 mg por (amely megfelel 10 millió NE-nek) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (butil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén) és 1 ml injekcióhoz való víz ampullában (I. típusú injekciós üveg).

Kiszerelési egység: 6

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon por oldatos injekcióhoz feloldása parenteralis adagoláshoz: A Viraferon egyadagos, 10 millió NE/ml hatáserősségű por formájában kerül forgalomba. Az injekciós üveg tartalmát 1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az elkészített oldat parenteralis adagolás szempontjából izotóniás.

A mikrobiológiai szennyeződés megakadályozása érdekében (lásd a betegtájékoztatót), a feloldás során be kell tartani a megfelelő óvintézkedéseket.

Steril injekciós fecskendő és injekciós tű segítségével 1 ml injekcióhoz való vizet kell a Viraferont tartalmazó injekciós üvegbe fecskendezni. Óvatosan kell rázni a por teljes feloldódásának elősegítésére. Ezt követően steril injekciós fecskendőbe kell felszívni a megfelelő adagot, majd befecskendezni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni az elkészített oldatot, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az elkészített oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 3 millió NE/0,5 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Viraferon oldatos injekció minden egyadagos injekciós üvege 3 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-aminotranszferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktiv májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompensációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség

rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknek nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből vagy műanyagból készült egyszer használatos injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetegek, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszerrel felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve

öngyilkossági készítés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múltó jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó betegen azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek,

teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmia a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferon alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirin kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésl lassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknél napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképesseget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észlelték – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együttesen alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A

kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara

Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia
Nem ismert:	Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrküítés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrküítés, erythemás bőrküítés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	

Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vízelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori: Nagyon ritka:	Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknek (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiai aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytaiból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásaikat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtprolifерáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyta célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasajt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett vírionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy

10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelte 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknél a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinomát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap
Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint-interferonszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszint interferon szintje az infúzió beadásának befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisu farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisu) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisu farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegeknek 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében az oldat a felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a lejárati időn belül. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, a hűtőszekrénybe visszahelyezni nem szabad, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldat (ami 3 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén)

Kiszerelési egység: 1

Vagy

0,5 ml oldat (ami 3 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén), 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel.

Kiszerelési egységek: 1, 6 és 12.

velvelNem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon oldatos injekció közvetlenül befecskendezhető az injekciós üvegből a megfelelő adagok steril injekciós fecskendőbe történő felszívása után.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 5 millió NE/0,5 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Viraferon oldatos injekció minden egyadagos injekciós üvege 5 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-aminotranszferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktiv májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompensációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség

rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből vagy műanyagból készült egyszer használatos injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági kíséret vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszerrel felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve

öngyilkossági készítés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó betegen azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek,

teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmia a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferon alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirin kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésl lassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálzásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknél napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképesseget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észlelték – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A

kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara

Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia
Nem ismert:	Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaödemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogagybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrküetés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrküetés, erythemás bőrküetés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	

Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vízelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori: Nagyon ritka:	Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkéreg Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiai aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytaiból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó *E. coli* baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocita interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásaikat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasajt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett vírionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy

10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelte 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknél a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinomát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap
Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint-interferonszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszint interferon szintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisu farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisu) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisu farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumbintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegeknek 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyok, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében az oldat a felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a lejárati időn belül. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, a hűtőszekrénybe visszahelyezni nem szabad, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldat (ami 5 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén)

Kiszerelési egység: 1

Vagy

0,5 ml oldat (ami 5 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén), 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel.

Kiszerelési egységek: 1, 6 és 12.

velvelNem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon oldatos injekció közvetlenül befecskendezhető az injekciós üvegből a megfelelő adagok steril injekciós fecskendőbe történő felszívása után.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 10 millió NE/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Viraferon oldatos injekció minden egyadagos injekciós üvege 10 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktiv májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompensációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség

rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknek nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből vagy műanyagból készült egyszer használatos injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetegek, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszerrel felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve

öngyilkossági készítmény állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múltó jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó betegen azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózissal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek,

teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmia a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferon alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirin kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg (lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésl lassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknél napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észlelték – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogészteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A

kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara

Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia
Nem ismert:	Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrküetés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrküetés, erythemás bőrküetés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom Arthritis Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	

Gyakori: Nagyon ritka:	Gyakori vízelés Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori: Nagyon ritka:	Fájdalom az injekció helyén Szövetelhalás az injekció helyén, arcvízenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocytá- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkiütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiai aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytaiból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásaikat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasajt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett vírionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy

10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelte 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válaszai a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknél a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinomát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap
Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint-interferonszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió beadásának befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében az oldat a felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a lejáratí időn belül. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, a hűtőszekrénybe visszahelyezni nem szabad, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat (ami 10 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén)

Kiszerelési egység: 1

Vagy

1 ml oldat (ami 10 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén), 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel.

Kiszerelési egységek: 1, 6 és 12.

velvelNem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon oldatos injekció közvetlenül befecskendezhető az injekciós üvegből a megfelelő adagok steril injekciós fecskendőbe történő felszívása után.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegtájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 18 millió NE/3 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Viraferon oldatos injekció minden többadagos injekciós üvege 18 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 3 ml oldatban.

Egy ml oldat 6 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a

kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből vagy műanyagból készült egyszer használatos injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági kísérlet vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkező pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg.

(lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedéslassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknak napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikóto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együttesen alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydratio, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaödemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom

Gyakori:	Arthritis
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés
Nagyon ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori:	Fájdalom az injekció helyén
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az

injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás, idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet

Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Lányok: amenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy

Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok:</u> amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk:</u> herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtprolifерáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követtek. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjeit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitiszes betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Kémiai és fizikai stabilitását a felbontást követően 2°C - 8°C között 28 napig megőrzi. Mikrobiológiai megfontolások alapján, felbontást követően a készítmény legfeljebb 28 napig tárolható 2°C - 8°C között. Az alkalmazásig eltelt idő és körülmény megválasztása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében az oldat a felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a lejárati időn belül. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a

hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, a hűtőszekrénybe visszahelyezni nem szabad, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

3 ml oldat (amely megfelel 18 millió NE-nek) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium).

Kiszerelési egységek: 1, 2 és 12.

Vagy

3 ml oldat (ami 18 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén), 6 injekciós fecskendővel, 6 injekciós tűvel és 12 törülőkendővel.

Kiszerelési egységek: 1

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon oldatos injekció közvetlenül befecskendezhető az injekciós üvegből a megfelelő adagok steril injekciós fecskendőbe történő felszívása után.

Mint minden parenterális gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 25 millió NE/2,5 ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Viraferon oldatos injekció minden többadagos injekciós üvege 25 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 2,5 ml oldatban.

Egy ml oldat 10 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a

kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naív betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

A Viraferon üvegből vagy műanyagból készült egyszer használatos injekciós fecskendővel egyaránt beadható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági kísérlet vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánpótlás alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánpótlás során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinrel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinrel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg.

(lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedéslassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknak napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együttesen alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); ritka (≥1/10 000, - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőrálatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom

Gyakori:	Arthritis
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés
Nagyon ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori:	Fájdalom az injekció helyén
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyosság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az

injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció,

	rhinorrhoea, tüszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkéreg Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, ekzema, acne, bőrváltozás, körömeltérés, bőrszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások	
Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex
Jó-, rosszindulatú és nem	

meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás, idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Lányok: amenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő	

reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiai aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásukat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerkezetét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtéből.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBsAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naív betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitiszt bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naív, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017

beteg						
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat	Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjait interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitiszes betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Kémiai és fizikai stabilitását a felbontást követően 2°C - 8°C között 28 napig megőrzi. Mikrobiológiai megfontolások alapján, felbontást követően a készítmény legfeljebb 28 napig tárolható 2°C - 8°C között. Az alkalmazásig eltelt idő és körülmény megválasztása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében az oldat a felhasználás előtt 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a lejárati időn belül. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a

hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, a hűtőszekrénybe visszahelyezni nem szabad, hanem meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2,5 ml oldat (ami 25 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén).

Kiszerelési egységek: 1, 2 és 12

Vagy

2,5 ml oldat (ami 25 millió NE-nek felel meg) injekciós üvegben (I. típusú injekciós üveg), dugóval (halobutil gumi), lepattintható kupakkal (alumínium), védőlappal (polipropilén), 6 injekciós fecskendővel, 6 injekciós tűvel és 12 törülőkendővel.

Kiszerelési egységek: 1

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon oldatos injekció közvetlenül befecskendezhető az injekciós üvegből a megfelelő adagok steril injekciós fecskendőbe történő felszívása után.

Mint minden parenterális gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A subcutan adagolás módjának részletes leírása a betegájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 18 millió NE többadagos injekció injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy patron 18 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml-ben.

Egy ml 15 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A toll tartalma (18 millió NE) 1,5 - 6 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 1,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

A többadagos kiszereléseket mindig csak egy beteg használja.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naiv betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem

alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánpótlás alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánpótlás során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózissal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferon alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkező pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg.

(lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedéslassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknak napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémi vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együttesen alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknek a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydratio, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom

Gyakori:	Arthritis
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés
Nagyon ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori:	Fájdalom az injekció helyén
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az

injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás, idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet

Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Lányok: amenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás,

	idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Lányok: amenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori (≥1/10) - gyakori (≥1/100, <1/10)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás, idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkütés Maculopapulosus bőrkütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok:</u> amenorrhoea
Általános tünetek, az	

alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, fertőzés, otitis media, herpes simplex
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropaenia Leukopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , dehidráció, szomjúság
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Agresszív reakció, viselkedési zavar, izgatottság, szorongás, idegesség, rendellenes álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Szédülés, fejfájás Hyperkinesis, tremor, paresthaesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, kipirulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasi fájdalom, hasmenés, hányás, hányinger Ulceratív stomatitis, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, székrekedés, laza széklet
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkiütés Maculopapulosus bőrkiütés, ekzema, acne, bőrelváltozás, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, mozgásszervi fájdalom, myalgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	Lányok: amenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§] , testsúlycsökkenés

[§] Lásd 4.4 pontban

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási	

betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophagealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkéreg Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömmertés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevérzések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság,

Gyakori:	hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túlادagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túlادagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiaiilag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó E. coli baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásait. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának

fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagszerjét változtatja meg. Ennek hatására gátódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követtek. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)

I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint					
1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b

Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyszet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyszet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknek a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása, valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutató RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap	

Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az eliminációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérumszintjait interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitiszes betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollcsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz q.s.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

15 hónap

Kémiai és fizikai stabilitását 2°C - 8°C között 27 napig megőrzi.
Mikrobiológiai megfontolások alapján, felbontást követően a készítmény legfeljebb 27 napig tárolható 2°C-8°C között. Az alkalmazásig eltelt idő és körülmény megválasztása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,2 ml oldat (ami 18 millió NE-nek felel meg) patronban (I. típusú üveg), mely egyik vége tömítéssel (bromobutil gumi) ellátott kupakkal (alumínium), a másik vége dugattyúval (bromobutil gumi) van lezárva, 12 injekciós tűvel és 12 törlőkendővel

Kiszerezési egységek: 1, 2 és 8

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A toll tartalma (18 millió NE) 1,5 - 6 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 1,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.

Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon többadagos injekciót injekciós tollal, subcutan kell beadni az t injekciós tű csatlakoztatása és az előírt dózis beállítása után.

Az injekciós tollat hozzátétőlegesen 30 perccel a beadás előtt ki kell venni a hűtőszekrényből, hogy az injekció szobahőmérsékletre melegedjen (legfeljebb 25°C-ra).

A készítmény alkalmazásának részletes leírása a beteg tájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

Minden injekciós tollat legfeljebb négy hétig szabad használni, majd ezt követően el kell dobni. Minden egyes adaghoz új injekciós tűt kell használni. Minden alkalmazást követően az injekciós tűt biztonságos módon ki kell dobni és az injekciós tollat azonnal vissza kell helyezni a hűtőszekrénybe. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25°C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt. A legkisebb kimérhető dózisoknak az injekciós tollal történő beadhatósága érdekében elegendő mennyiségű tűk és törlők állnak rendelkezésre. A beteget tájékoztatni kell, hogy az injekciós tollal beadott utolsó dózist követően megmaradt, felesleges tűket és törlőket megfelelően és biztonságosan ki kell dobni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 30 millió NE többadagos injekció injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy patron 30 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml-ben.

Egy ml 25 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A toll tartalma (30 millió NE) 2,5 - 10 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 2,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

A többadagos kiszereléseket mindig csak egy beteg használja.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naiv betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem

alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinrel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinrel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiás ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkező pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg.

(lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedésl lassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknak napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofillin, aminofillin) – egyidejű adásakor. Xantinek egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban a teofillin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - közöttük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzőképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogeszteronszintről számoltak be.

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazásielőírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együtt alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejt leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naív, 1 éven keresztül kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); ritka (≥1/10 000, - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatal követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydratio, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom

Gyakori:	Arthritis
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés
Nagyon ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori:	Fájdalom az injekció helyén
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyta- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az

injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnyymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció,

	rhinorrhoea, tüszőgés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkéreg Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömmertés, bőrszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevezések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictió zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorragia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytákból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó *E. coli* baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásukat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtprolifерáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyták célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtből.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegekben végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-láncreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban értek el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)
I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknél a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása,

valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap
Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint-interferonszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszint interferon szintje az infúzió beadásának befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest

valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az elminiációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyok, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz q.s.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

15 hónap

Kémiai és fizikai stabilitását 2°C - 8°C között 27 napig megőrzi.
Mikrobiológiai megfontolások alapján, felbontást követően a készítmény legfeljebb 27 napig tárolható 2°C-8°C között. Az alkalmazásig eltelt idő és körülmény megválasztása a felhasználó felelőssége

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,2 ml oldat (ami 30 millió NE-nek felel meg) patronban (I. típusú üveg), mely egyik vége tömítéssel (bromobutil gumi) ellátott kupakkal (alumínium), a másik vége dugattyúval (bromobutil gumi) van lezárva, 12 injekciós tűvel és 12 törülőkendővel

Kiszerelési egységek: 1, 2 és 8

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A toll tartalma (30 millió NE) 2,5 - 10 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 2,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.
Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon többadagos injekciót injekciós tollal subcutan kell beadni az injekciós tű csatlakoztatása és az előírt dózis beállítása után.

Az injekciós tollat hozzátétőlegesen 30 perccel a beadás előtt ki kell venni a hűtőszekrényből, hogy az injekció szobahőmérsékletre melegedjen (legfeljebb 25°C-ra).

A készítmény alkalmazásának részletes leírása a betegájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

Minden injekciós tollat legfeljebb négy hétig szabad használni, majd ezt követően el kell dobni. Minden egyes adaghoz új injekciós tűt kell használni. Minden alkalmazást követően az injekciós tűt biztonságos módon ki kell dobni és az injekciós tollat azonnal vissza kell helyezni a hűtőszekrénybe. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25°C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt. A legkisebb kimérhető dózisoknak az injekciós tollal történő beadhatósága érdekében elegendő mennyiségű tűk és törlők állnak rendelkezésre. A beteget tájékoztatni kell, hogy az injekciós tollal beadott utolsó dózist követően megmaradt, felesleges tűket és törlőket megfelelően és biztonságosan ki kell dobni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.
Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 60 millió NE többadagos injekció injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy patron 60 millió NE, rekombináns DNS technológiával, *E. coli* baktériumokban előállított interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml-ben.

Egy ml 50 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

A toll tartalma (60 millió NE) 5 -20 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Injekció

Az oldat áttetsző és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B: Krónikus hepatitis B-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére, ha a hepatitis B vírus replikációja bizonyított (HBV-DNS, HBeAg pozitivitás), magas alanin-amino-transzferáz (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis észlelhető.

Krónikus hepatitis C:

Felnőtt betegek:

A Viraferon Krónikus hepatitis C-ben szenvedő, felnőtt korú betegek kezelésére javasolt, ha fokozott a transzaminázok aktivitása a májműködés dekompenzációja nélkül, továbbá HCV-RNS vagy anti-HCV mutatható ki a szérumban (lásd 4.4 pontban).

E javallat alapján a legcélszerűbb ribavirinnel együtt adni a Viraferont.

Gyermekek és serdülők:

A Viraferon azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyerekeknek és serdülőknek a kezelésére javasolt ribavirinnel végzett kombinációs kezelés részeként, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akiknél a szérumban HCV-RNS pozitív. A kezeléssel való döntést minden esetben egyedileg kell meghozni, figyelembe véve a betegség progressziójára utaló tüneteket, mint például a májgyulladás és fibrosis, valamint a várható választ prognosztizáló tényezőket, a HCV genotípusát és a vírusterhelést. A kezelés várható hasznát szembe kell állítani a klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt biztonságossági eredményekkel (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát csak a betegség kezelésében jártas orvos indíthatja el.

A többadagos kiszereléseket mindig csak egy beteg használja.

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható. Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon bármely indikációban történő alkalmazásának ideje alatt jelentkező mellékhatások észlelésekor azok megszűnéséig csökkenteni szükséges az adagot vagy átmenetileg szüneteltetni kell a kezelést. Ha a megfelelő dózismódosítás után tartós vagy kiújuló intolerancia lép fel, vagy a betegség rosszabbodik, akkor abba kell hagyni a Viraferon-kezelést. Az orvos döntésétől függően a beteg beadhatja saját magának az adagot a subcutan fenntartó kezelés során.

Krónikus hepatitis B: A Viraferon javasolt adagja 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként) subcutan injekcióban, 4-6 hónapon keresztül.

Vérképzőszervi rendellenesség (fehérvérsejtszám $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytaszám $< 1000/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$) észlelésekor 50%-kal csökkenteni kell a Viraferon adagját. A kezelést abba kell hagyni súlyos leukopenia ($< 1200/\text{mm}^3$), neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) vagy thrombocytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$) kialakulásakor.

Minden betegre érvényes szabály, hogy ha 3-4 hónapos - a beteg által tolerált maximális dózissal végzett - kezelés után sem észlelhető a szérum HBV-DNS kedvező változása, akkor abba kell hagyni a Viraferon adását.

Krónikus hepatitis C: A Viraferont subcutan injekcióban, hetente háromszor (másodnaponként) 3 millió NE dózisban kell adagolni felnőtt betegeknek monoterápiaként, ill. ribavirinnel együtt.

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők: Az interferon alfa-2b-t subcutan injekcióban, hetente 3-szor (másodnaponként) 3 MNE/m² dózisban kell adagolni ribavirin kapszulával vagy ribavirin belsőleges oldattal való kombinációban, melyeket naponta két részletre osztva kell adagolni étkezés közben (reggel és este).

(A ribavirin kapszula adagolását és a kombinált kezelésre vonatkozó dózismódosítási útmutatást lásd a ribavirin kapszula Alkalmazási előírásában. Olyan beteg gyermekek esetében, akiknek testsúlya $< 47\text{ kg}$, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza át a ribavirin belsőleges oldat Alkalmazási előírását.)

Relapsusos betegek (felnőttek):

A Viraferont ribavirinnel együtt kell adni.

A klinikai vizsgálatok (6 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva 6 hónapon keresztül javasolt alkalmazni.

Naiv betegek:

Felnőttek: A Viraferon hatékonyságát fokozza az egyidejűleg adott ribavirin. A Viraferont önmagában kell alkalmazni leginkább ribavirinnel szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Viraferon ribavirinnel kombinálva:

A klinikai vizsgálatok (12 hónapos kezeléssel szerzett) tapasztalatai alapján a Viraferont ribavirinnel kombinálva legalább 6 hónapon keresztül kell alkalmazni.

A 6 havi kezelés után HCV-RNS negatív betegek, valamint a (kezelés előtti minta alapján) 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, magas kezelés előtti vírusterhelésű betegek kezelését további 6 hónapig (összesen 12 hónapon keresztül) kell folytatni.

A kezelés 12 hónapig tartó meghosszabbításakor a kedvezőtlen kórjóslatot tükröző további tényezőket (> 40 éves kor, férfi nem, áthidaló fibrosis) is mérlegelni kell.

A klinikai vizsgálatok résztvevőin szerzett tapasztalatok szerint, ha 6 havi kezelés után nem volt észlelhető virológiai válasz (a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt), a betegeknél nem

alakult ki tartós virológiai remisszió (a kezelés befejezése után 6 hónappal a HCV-RNS szintje a kimutathatósági küszöb alatt).

Viraferon önmagában:

A Viraferon monoterápia optimális időtartamát még nem határozták meg pontosan, a javasolt kezelési időtartam 12-18 hónap.

A Viraferon monoterápia időtartama legalább 3-4 hónap legyen; ez idő eltelte után HCV-RNS vizsgálatot ajánlatos végezni. HCV-RNS negativitás esetén a kezelést folytatni kell.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon és ribavirin kombináció hatásosságát és biztonságosságát olyan gyermekeken és serdülőkön tanulmányozták, akiket korábban nem kezeltek krónikus hepatitis C miatt.

1-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama egy év. Azoknál a betegeknél, akik a tizenkét hetes kezelés után nem mutatnak virológiai választ, nagy valószínűséggel nem alakul ki tartós virológiai válasz (negatív prediktív érték 96%). A virológiai válasz a meghatározás szerint a kimutatható HCV-RNS hiányát jelenti 12 hetes kezelés után. A kezelést ezeknél a betegeknél le kell állítani.

2/3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

A virológiai válasz 1 éves kezelés és 6 hónapos követés után 36% volt az 1-es genotípus és 81% a 2/3/4-es genotípus esetén.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kórtörténetben szereplő, súlyos szívbetegség, pl. nem uralható pangásos szívelégtelenség, friss myocardialis infarktus, súlyos ritmuszavarok.
- A vese- vagy májműködés súlyos zavara (a daganatáttét okozta diszfunkciót is beleértve).
- Epilepszia és/vagy károsodott központi idegrendszeri működés (KIR) (lásd 4.4 pontban).
- Krónikus hepatitis dekompenzált májcirrhosisal.
- Immunszuppresszív szerekkel a közelmúltban (a rövid távú kortikoszteroid-elvonás kivétel) vagy jelenleg kezelt krónikus hepatitis.
- Autoimmun hepatitis; autoimmun kórfolyamat a kórelőzményben; szervátültetés miatti immunszuppresszió.
- Pajzsmirigybetege, ha szokásos kezeléssel nem uralható.

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági késztetés vagy öngyilkossági kísérlet.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Minden betegre vonatkozóan:

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások: a Viraferonnal kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánpótlás alatt. Viraferon és ribavirin kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánpótlás során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa-interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló) agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális

súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági késztetés állapítható meg, javasolt a Viraferon leállítása és a beteg utánkövetése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:

Ha az interferon alfa-2b kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított. Az interferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont). A Viraferon alkalmazása során ritkán észleltek akut túlérzékenységi reakciókat (urticariát, angioödémát, hörgőgörcsöt, anafilaxiát). Ha ilyen reakció jelentkezik, abba kell hagyni a gyógyszer adását, és meg kell kezdeni a szakszerű ellátást. Múló jellegű bőrkiütés kialakulása esetén nem szükséges abbahagyni a kezelést.

Középsúlyos-súlyos mellékhatások jelentkezésekor a Viraferon adagolásának módosítása, ill. olykor a kezelés abbahagyása válhat szükségessé. A Viraferon adagolásának ideje alatt kialakuló májfunkciós zavar esetén a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni, és a tünetek, panaszok rosszabbodása esetén a kezelést abba kell hagyni.

A Viraferon adagolása idején, ill. legfeljebb két nappal azt követően hypotonia léphet fel, ami támogató kezelést tehet szükségessé.

A Viraferonnal kezelt betegeknél folyamatosan biztosítani kell a megfelelő folyadékbevitelt, ugyanis egyes esetekben folyadékhiány okozta vérnyomásesést észleltek. Szükség lehet a folyadék pótlására.

Bár a láz az interferon-kezelés során gyakran észlelt influenza-szerű tünetcsoport részjelensége is lehet, a tartós láz egyéb okait ki kell zárni.

Súlyos elesettséggel járó kórképekben, például légzőszervi betegségben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) vagy ketoacidosisra hajlamos diabéteszben körültekintően kell alkalmazni a Viraferont. Véralvadási zavarokban (pl. thrombophlebitis, tüdőembólia) vagy súlyos myeloszuppresszióban úgyszintén ajánlatos körültekintően eljárni.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegeken ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikoto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pontban). Láz, köhögés, légszomj vagy bármilyen más légzőszervi panasz esetén mellkasröntgen-vizsgálatot kell végezni. Ha a mellkasröntgen-vizsgálat pulmonalis infiltrátumot bizonyít vagy légzésfunkciós zavar észlelhető, gondosan monitorozni kell a beteg állapotát és szükség esetén abba kell hagyni az alfa-interferon adását. Bár az előbbieket krónikus hepatitis C miatt alfa-interferonnal kezelt betegeken sűrűbben észlelték, ezek előfordultak daganatos betegség miatt alkalmazott alfa-interferon kezelés mellett is. Az alfa-interferon kezelés azonnali abbahagyása és kortikoszteroidok alkalmazása úgy tűnik, összefüggésben áll a légzőszervi, nemkívánatos hatások visszafejlődésével.

Alfa-interferonok adása után szórványosan észleltek szemészeti rendellenességeket (lásd 4.8 pontban), pl. retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, továbbá a retinalis artéria, ill. véna elzáródását. Minden beteg esetében szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés elkezdése előtt. A Viraferon-kezelés idején látásélesség csökkenését, látótérkiesést vagy más szemészeti rendellenességre panaszkodó beteg azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A Viraferon-kezelés ideje alatt ajánlatos rendszeres időközönként megismételni a szemészeti ellenőrzést, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kísérőbetegség (pl. diabetes mellitus, hypertonia) szövődményeként retinopathia alakulhat ki. Új keletű vagy súlyosbodó szemészeti rendellenesség esetén megfontolandó a Viraferon-kezelés abbahagyása.

Egyes, nagy dózisokkal kezelt betegeken (rendszerint időskorúakon) jelentősebb tudatállapot-változást és kómát észleltek, encephalopathiás eseteket is beleértve. Bár ezek a hatások általában reverzibilisek, teljes megszűnésük néhány beteg esetében akár 3 hetet is igénybe vett. Nagy dózisú Viraferon-kezelés mellett nagyon ritkán észleltek konvulziót.

Gondosan ellenőrizni kell azokat a Viraferon-terápiára szoruló felnőtt betegeket, akiknek a kórelőzményében pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarktus szerepel, és/vagy akiknek ritmuszavara van vagy volt. Szívbetegségeken és/vagy előrehaladott rákbetegségben szenvedőkön ajánlatos a kezelés elkezdése előtt, ill. annak idején EKG-vizsgálatot végezni. A (zömmel supra-ventricularis eredetű) arrhythmiai a hagyományos kezelésre általában reagálnak, de a Viraferon-kezelés abbahagyása is szükségessé válhat. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Hypertriglyceridaemiát, illetve a hypertriglyceridaemia rosszabbodását figyelték meg, mely esetenként súlyos volt. Ezért javasolt a lipidszint ellenőrzése.

Alfa-interferon psoriasist és sarcoidosist súlyosbító hatásáról szóló beszámolók miatt, psoriasisban vagy sarcoidosisban szenvedő betegek esetében csak akkor alkalmazható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják annak lehetséges veszélyeit.

Az előzetes adatok azt mutatják, hogy az alfa-interferonnal történő kezelés összefüggésben állhat a vesegraftok kilökődésének gyakoribb előfordulásával.

Alfa-interferonok alkalmazása során autoantitestek képződését észlelték. Autoimmun kórképekre hajlamos betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek. Autoimmun betegségekre utaló panaszok és tünetek esetén alapos kivizsgálás szükséges, ill. mérlegelni kell az interferon-kezelés folytatásának várható előnyeit és lehetséges veszélyeit (lásd még 4.4 pontban Krónikus hepatitis C, Monoterápia (pajzsmirigyműködési-rendellenességek), valamint 4.8 pontban).

Interferonnal kezelt krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél Vogt-Koyanagi-Harada- (VKH-) szindróma esetekről számoltak be. Ez a szindróma a szemeket, a hallószervet, az agyhártyákat és a bőrt érintő granulomatózus, gyulladásos elváltozás. Amennyiben VKH-szindróma gyanúja áll fenn, a vírusellenes kezelést le kell állítani, és kortikoszteroid terápiát kell kezdeni (lásd még 4.8 pont).

A Viraferon adását abba kell hagyni krónikus hepatitisben szenvedő betegek véralvadási idejének megnyúlása esetén, mert ez a májműködés dekompenzációjára utalhat.

Krónikus hepatitis C:

Ribavirinrel kombinált kezelés: A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinrel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél.

A krónikus hepatitis C klinikai vizsgálataiban minden résztvevőnél májbiopsziás vizsgálatot végeztek a bevonás előtt, ugyanakkor bizonyos esetekben (2-es vagy 3-as genotípussal fertőzötteknél) kórszövettani megerősítés nélkül is végezhető kezelés. Javasolt a hatályos terápiai ajánlásokban ellenőrizni, hogy a kezelés elkezdése előtt szükséges-e májbiopsziát végezni.

Monoterápia: A krónikus hepatitis C miatt Viraferon-kezelésben részesülő felnőtt betegeknél ritkán pajzsmirigyműködési-rendellenesség (hypo- vagy hyperthyreosis) alakult ki. A klinikai vizsgálatok Viraferonnal kezelt résztvevőinek 2,8%-ánál jelentkezett pajzsmirigyműködési-rendellenesség. A rendellenességek uralhatók voltak a pajzsmirigy-diszfunkció szokásos kezelésével. Nem ismert, hogy a Viraferon milyen mechanizmussal befolyásolja a pajzsmirigy működését. A krónikus hepatitis C esetén a Viraferon-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a TSH szérumszintjét. Az ekkor felfedezett pajzsmirigyműködési-rendellenességeket szokásos módon kell kezelni. A Viraferon adása abban az esetben kezdhető el, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. Ha a Viraferon-kezelés ideje alatt pajzsmirigy-diszfunkcióra utaló tünetek jelentkeznek, meg kell határozni a TSH-szintet. Pajzsmirigy-diszfunkció esetén a Viraferon adását akkor szabad folytatni, ha a gyógyszeres kezeléssel sikerül a normál tartományban tartani a TSH szintjét. A Viraferon-kezelés felfüggesztése a kezelés során kialakult pajzsmirigy-diszfunkciót nem szünteti meg.

(lásd gyermekek és serdülők, A pajzsmirigy ellenőrzése).

Specifikus kiegészítő ellenőrzések gyermekek és serdülők esetében

A pajzsmirigy ellenőrzése: Az interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12%-ánál alakult ki TSH-emelkedés. Egy másik 4%-nál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. A Viraferon-kezelés megkezdése előtt a TSH szintjét értékelni kell, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A Viraferon-kezelés megkezdhető, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés során megfigyeltek pajzsmirigy-működési zavart. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a beteg pajzsmirigyállapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A gyermekeket és serdülőket 3 havonta ellenőrizni kell a pajzsmirigy-működési zavarra vonatkozóan (pl. TSH).

Növekedés és fejlődés: 1 éves kezelés során csökkent a lineáris növekedés üteme (átlagos percentil 9%-kal csökkent), valamint csökkent a súlygyarapodás üteme (átlagos percentil 13%-kal csökkent). A kezelés utáni 6 hónap során ezeknek a tendenciáknak általános megszűnését észlelték. Egy hosszú távú követéses vizsgálat időközi eredményei alapján azonban 84 gyermekből 12-nél (14%) volt > 15 percentil a csökkenés a lineáris növekedés ütemében, akik közül 5 (6%) gyermeknél > 30 percentil volt a csökkenés annak ellenére, hogy már több mint 1 éve nem részesültek kezelésben. Ezenkívül a preklinikai juvenilis toxicitási vizsgálatok eredményei csekély, dóziszfüggő növekedéslassulást mutattak ribavirinnel kezelt újszülött patkányoknál (lásd 5.3 pontban). Ezért az előny/kockázat mérlegelése szükséges a fiatal gyermekek interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelésének megkezdése előtt. A kezelőorvosoknak tanácsos figyelemmel kísérniük a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő gyermekek növekedését. Nem áll rendelkezésre adat a növekedésre és fejlődésre, valamint a nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat illetően.

HCV/HIV társfertőzés: HIV társfertőzéses, HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) kezelésben részesülő betegeket fokozottan fenyegetheti a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni HAART kezelés mellett történő Viraferon és ribavirin alkalmazásakor (lásd a ribavirin alkalmazási előírását). A Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia kialakulásának a kockázata. Előrehaladott májcirrhosisban szenvedő, HAART kezelésben részesülő, társfertőzéses betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknak napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A szisztémás Viraferon-kezelés megkezdése előtt, ill. a kezelés ideje alatt időszakosan minden betegen el kell végezni a szokásos hematológiai és vérkémi vizsgálatokat (teljes és minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, májenzimek, szérumfehérjék, szérumbilirubin és szérumkreatinin).

Hepatitis B vagy C kezelésekor a vizsgálatokat a terápia 1., 2., 4., 8., 12., 16. hetében, majd ezt követően minden második hónapban kell elvégezni a kezelés befejezéséig. Ha az ALAT aktivitása a kezelés előtti érték kétszeresére vagy a fölé emelkedik, folytatható a Viraferon-terápia, hacsak májelégtelenségre utaló panaszok és tünetek nem jelentkeznek. Az ALAT aktivitás fokozódásának ideje alatt kéthetente kell ellenőrizni a májfunkciós értékeket: az ALAT a protrombinidőt, az alkalikus foszfatázt, az albumint és a bilirubint.

A fertilitásra kifejtett hatás: Az interferon károsíthatja a nemző/fogamzóképeséget (lásd 4.6 és 5.3 pontban).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kábító fájdalomcsillapítókat, az altatókat és nyugtatókat Viraferonnal kezelt betegeknek körültekintően kell alkalmazni.

A Viraferon és más, egyidejűleg adott gyógyszerek kölsönhatásait nem tárták fel teljes körűen. A Viraferon és más, potenciálisan myeloszuppresszív hatású szerek kombinációit körültekintően kell alkalmazni.

Az interferonok befolyásolhatják az oxidatív anyagcsere-folyamatokat. Ezt figyelembe kell venni a szervezetben oxidatív metabolizmussal lebomló gyógyszerek – pl. xantinszármazékok (teofilin, aminofilin) – egyidejű adásakor. Xantinok egyidejű alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumban teofilin szintjét, és ha szükséges, módosítani kell a gyógyszeradagot.

Alfa-interferonnal - köztük Viraferonnal - kezelt betegek esetében ritkán észleltek – olykor fatális kimenetelű – tüdőbeszűrődést, pneumonitist és pneumóniát. A kór okát nem határozták meg. Gyakrabban számoltak be ilyen tünetekről, ha az alfa-interferont shosaikóto kínai gyógynövénykészítménnyel együtt alkalmazták (lásd 4.4 pontban).

(A ribavirin alkalmazási előírását is át kell tekinteni, amennyiben az interferon alfa-2b-t ribavirinnel együtt alkalmazzák krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.)

4.6 Terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A Viraferon körültekintően alkalmazandó nemzöképes férfibetegek esetében. Humán leukocita interferonnal kezelt nők esetében csökkent szérumsztradiol- és szérumprogesteronszintről számoltak be.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az interferon alfa-2b tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség idején csak abban az esetben adható Viraferon, ha a kezelés várható előnyei felülmúlják a magzatot fenyegető, lehetséges veszélyeket.

Nem ismert, hogy a készítmény összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt fenyegető mellékhatások veszélye miatt a kezelés elkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Ribavirinnel kombinált kezelés: A terhesség ideje alatt alkalmazott ribavirin súlyos születési rendellenességeket okoz. A ribavirin-kezelés a terhes nőknél ellenjavallt. Fokozottan ügyelni kell arra, hogy a Viraferon ribavirinnel kombinációban szedő nőbetegek, illetve a férfibetegek partnerei elkerüljék a terhességet. Fogamzóképes nőknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. A férfibetegeknek és partnerüknek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig (lásd ribavirin alkalmazási előírásában).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt jelentkezhet kimerültségérzés, aluszékonyság vagy zavartság, ezért tanácsos mellőzni a járművezetést, ill. a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A ribavirinnel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket át kell tekinteni a ribavirin alkalmazási előírásában, amennyiben az interferon alfa-2b-t együttesen alkalmazzák ribavirinnel krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknek.

A számos különböző javallat alapján széles dózistartományban (hajás sejtes leukaemiában 6 millió NE/m²/hét – melanómában 100 millió NE/m²/hét) folytatott klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások a láz, a kimerültség, a fejfájás és az izomfájdalom voltak. A kezelés szüneteltetésekor vagy abbahagyása után a láz és a kimerültség gyakran 72 órán belül megszűnt.

A hepatitis C-ben szenvedő populáción végzett klinikai vizsgálatokban a betegek monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt kapták az Viraferont, 1 éven keresztül. Az említett vizsgálatokban minden beteg 3 millió NE Viraferont kapott hetente háromszor. Az **1. táblázat** a naiv, 1 éven keresztül kezelt betegeknek a klinikai vizsgálatok során regisztrált (kezeléssel összefüggésben álló) mellékhatások gyakoriságát tükrözi. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak.

Az **1. táblázatban** felsorolt mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); ritka ($\geq 1/10\,000$, - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat A klinikai vizsgálatok során vagy a forgalomba hozatalt követően a monoterápiaként vagy ribavirinnel kombinációban adott Viraferonnal kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Pharyngitis*, vírusinfekció* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (rezisztencia), rhinitis Pneumonia [§]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Leukopenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia Aplasticus anaemia Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon ritka: Nem ismert:	Sarcoidosis, a sarcoidosis súlyosbodása Szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó), Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angioödémát, bronchospasmust, anafilaxiát [§]
Endokrin betegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypothyreosis [§] , hyperthyreosis [§] Diabetes, súlyosbodó diabetes
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Anorexia Hypocalcaemia, dehydration, hyperurikaemia, szomjúság Hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia [§] , fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Depresszió, álmatlanság, szorongás, érzelmi labilitás*, izgatottság, idegesség Zavartság, alvászavar, libidócsökkenés Öngyilkossági gondolatok Öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, erőszakos viselkedés (olykor mások irányában tanúsított), pszichózis, beleértve a hallucinációt A mentális status megváltozása [§]
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§]	

Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Szédülés, fejfájás, koncentrációs zavar, szájszárazság Tremor, paraesthesia, hypaesthesia, migrén, kipirulás, aluszékonyság, ízérzés zavara Cerebrovascularis vérzés, cerebrovascularis ischaemia, konvulzió, tudatzavar, encephalopathia, neuropathia, polyneuropathia Mononeuropathia, kóma [§]
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Ritka:	Homályos látás Conjunctivitis, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemfájdalom Retinabevérzés [§] , retinopathia (beleértve a maculaoedemát), arteria, ill. vena retinae elzáródás [§] , látóideg-gyulladás, papillaoedema, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés, vattatépésszerű foltok [§]
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori: Nagyon ritka:	Vertigo, tinnitus Hallásvesztés, hallászavar
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Gyakori: Ritka: Nagyon ritka: Nem ismert:	Palpitatio, tachycardia Cardiomyopathia Myocardialis infarctus, cardialis ischaemia Ritmuszavar
Érbetegségek és tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hypertonia Perifériás ischaemia, hypotonia [§]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Dyspnoe*, köhögés* Orrvérzés, légzési panaszok, orrdugulás, rhinorrhoea, improduktív köhögés Tüdőinfiltrátumok [§] , pneumonitis [§]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka: Nem ismert:	Hányinger/hányás, hasi fájdalom, hasmenés, stomatitis, dyspepsia Stomatitis ulcerosa, fájdalom a has jobb felső negyedében, glossitis, gingivitis, székrekedés, laza széklet Pancreatitis, ischaemiás colitis, colitis ulcerosa, fogínyvérzés Fogágybetegségek k.m.n., fogbetegségek k.m.n. [§]
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori: Nagyon ritka:	Hepatomegalia Hepatotoxicitás, (beleértve a halálos kimenetelt)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori: Nagyon ritka:	Alopecia, pruritus*, bőrszárazság*, bőrkiütés*, fokozott verejtékezés Psoriasis (új keletű vagy súlyosbodó) [§] , maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, ekzema, bőrpír, bőrbetegségek Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, mozgásszervi fájdalom

Gyakori:	Arthritis
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lábszárgörcs, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés
Nagyon ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció, nephrosis szindróma
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Amenorrhoea, emlőfájdalom, dysmenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, hüvelybetegség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén*, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , gyengeség, ingerlékenység, mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Gyakori:	Fájdalom az injekció helyén
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén, arcvizenyő
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás

*Ezek az események csak Viraferon monoterápia esetén voltak gyakoriak

[§] Lásd 4.4 pontban

A felsorolt mellékhatásokat Viraferon monoterápia mellett is észlelték.

A szív- és érrendszeri mellékhatások - különösen a ritmuszavarok -, úgy tűnik, leginkább a kórelőzményben szereplő szív- és érrendszeri betegségekkel, valamint cardiotoxicus hatású szerekkel végzett korábbi kezeléssel hozhatók összefüggésbe (lásd 4.4 pontban). Ritkán beszámoltak szívbetegségben nem szenvedő betegeken cardiomyopathiáról, mely az alfa-interferon abbahagyásával esetleg visszafordítható (lásd 4.4 pont).

Az alfa-interferonok alkalmazása során számos különböző autoimmun, ill. immunmediált rendellenességet észleltek, pl. pajzsmirigyműködési-rendellenességet, szisztémás lupus erythematosust, (új, illetve súlyosbodó) rheumatoid arthritist, idiopathiás és thromboticus thrombocytopeniás purpurát, vasculitist, neuropathiát, beleértve a mononeuropathiákat is (lásd még 4.4 pontban).

A klinikailag jelentős – leggyakrabban napi 10 millió NE-nél nagyobb dózisoknál jelentkező – laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak: a granulocyt- és a fehérvérsejtszám csökkenése, a hemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése, az alkalikus foszfatáz, az LDH, a szérumkreatinin és szérumkarbamid emelkedése. A szérum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) aktivitásának abnormális fokozódását észlelték egyes, hepatitisben nem szenvedő betegeken, továbbá néhány hepatitis B-vel fertőzött betegen, miközben a virális DNSp kimutathatósága megszűnt.

Gyermekegyógyászati populáció

Gyermekek és serdülők - krónikus hepatitis C

A 118, 3 és 16 év közötti gyermekeken és serdülőkön végzett klinikai vizsgálatokban a nemkívánatos események miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekegyógyászati populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekegyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (9%-os átlagos percentil csökkenés a növekedés ütemében) és a testsúly (13%-os átlagos percentil csökkenés) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt (lásd 4.4 pontban). Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai nemkívánatos eseményeket (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pontban). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az

injekció helyén, láz, étvágytalanság, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **2. táblázatban** felsorolt mellékhatások a gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak.

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

2. táblázat A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok során gyakran és nagyon gyakran jelentett mellékhatások Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) - gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések Nagyon gyakori: Gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, otitis media, fogtályog, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anaemia, neutropenia Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hypothyreosis [§] , Hyperthyreosis [§] , virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Anorexia Hypertriglyceridaemia [§] , hyperurikaemia, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság Öngyilkossági gondolatok, agresszív reakció, zavartság, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Idegrendszeri betegségek és tünetek[§] Nagyon gyakori: Gyakori:	Fejfájás, szédülés Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnyymirigy-rendellenesség
Érbetegségek és tünetek Gyakori:	Raynaud-kór, kipirulás, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció,

	rhinorrhoea, tüszőgés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori: Gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, glossitis, gastrooesophogealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	Kóros májfunkció
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori: Gyakori:	Alopecia, bőrkéreg Fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, ekzema, acne, bőrelváltozás, körömmertés, bőrszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevezések, fokozott verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Gyakori:	Enuresis, mictióz zavar, vizelet-inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Nagyon gyakori: Gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, láz [§] , influenzaszerű tünetek [§] , rossz közérzet, ingerlékenység Mellkasi fájdalom, asthenia, ödéma, fájdalom az injekció helyén
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest) [§]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények Gyakori:	Repedezett bőr

[§] Lásd 4.4 pontban

4.9 Túladagolás

Egyetlen esetben sem számoltak be heveny klinikai tünetekben megnyilvánuló túladagolásról. Mindazonáltal, mint minden más, farmakológiailag aktív készítmény esetében, tüneti kezelés, a beteg életműködéseinek gyakori ellenőrzése és állapotának gondos megfigyelése javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, citokinek és immunmodulátorok, interferonok, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05.

A Viraferon rekombináns géntechnológiával előállított, nagy tisztaságú, steril, stabil interferon alfa-2b készítmény. A rekombináns interferon alfa-2b kb. 19300 dalton molekulatömegű, vízben oldódó fehérje, melyet humán leukocytaiból kivont, interferon alfa-2b gént hordozó, géntechnológiai eljárásokkal előállított plazmid-hibridet tartalmazó *E. coli* baktériumklónnal termeltetnek.

A Viraferon aktivitását nemzetközi egységben (NE) fejezik ki: 1 mg rekombináns interferon alfa-2b fehérje aktivitása $2,6 \times 10^8$ NE. A nemzetközi egységet úgy állapítják meg, hogy a rekombináns interferon alfa-2b aktivitását az Egészségügyi Világszervezet által elfogadott, nemzetközi referenciakészítmény (humán leukocyta interferon) aktivitásához viszonyítják.

Az interferonok családjába kisméretű, kb. 15 000-21 000 dalton tömegű fehérjemolekulák tartoznak. Sejtek termelik és szekretálják vírusfertőzések vagy különféle szintetikus és biológiai induktorok hatására. Az interferonoknak három fő osztályuk ismert: alfa, béta és gamma. Ez a három fő osztály önmagán belül sem homogén; az interferonok több különböző molekulaszervezetű válfaját is tartalmazhatják. Több mint 14, genetikailag különböző humán alfa interferon ismert. A Viraferon besorolása szerint rekombináns interferon alfa-2b.

Az interferonok specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva fejtik ki sejtszintű hatásukat. A humán lymphoblastoid (Daudi) sejtek felszínéről izolált humán interferon-receptorok erősen aszimmetrikus fehérjéknek tűnnek. Szelektíven kötik a humán interferont a murin eredetűekkel szemben, ami fajspecifitásra utal. Más interferonokkal folytatott vizsgálatok fajspecifitást mutattak. Mindazonáltal, egyes majomfajok (pl. a rhesus majmok) fogékonyak a humán 1-es típusú interferonok farmakodinámiás serkentő hatására.

Több vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a sejtmembránhoz kapcsolódott interferon intracelluláris folyamatok összetett sorozatát indítja el, többek között bizonyos enzimeket indukál. Feltételezik, hogy ezek a folyamatok a felelősek – legalább is részben – az interferonok különféle sejtszintű hatásaiért, például vírusokkal fertőzött sejtekben a vírusreplikáció gátlásáért, a sejtproliferáció gátlásáért, valamint az immunmoduláns hatásokért, amilyenek a macrophagok fagocitáló aktivitásának serkentése és a lymphocyta célsejtekkel szembeni specifikus cytotoxicitásának fokozása. A felsorolt aktivitások bármelyike vagy mindegyik közrejátszhat az interferonok terápiás hatásaiban.

A rekombináns interferon alfa-2b állati, ill. emberi eredetű sejt kultúrákban, továbbá állatokba implantált humán daganat-xenograftokon sejtburjánzást gátló hatást fejtett ki. Jelentős immunmoduláns aktivitást mutatott *in vitro* körülmények között.

A rekombináns interferon alfa-2b a vírusreplikációt is gátolja *in vitro* és *in vivo*. Bár a rekombináns interferon alfa-2b pontos antivirális mechanizmusa nem ismert, úgy tűnik, hogy a gazdasejt anyagcseréjét változtatja meg. Ennek hatására gátlódik a vírusreplikáció, ill. ha vírusreplikáció történik, a keletkezett virionok képtelenek kijutni a sejtől.

Krónikus hepatitis B

Négy-hat hónapon keresztül interferon alfa-2b-vel kezelt betegeken szerzett új keletű klinikai tapasztalatok alapján a kezelés képes eltüntetni a szérumból a HBV-DNS-t. Javulás volt megfigyelhető a máj szövettani képében. Olyan felnőtt korú betegeknél, akiknél eltűnt a HBeAg és a HBV-DNS, a morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését tapasztalták.

Krónikus aktív hepatitis B-ben szenvedő gyermekeket kezeltek interferon alfa-2b-vel (hetente 3-szor 6 millió NE/m² dózissal 6 hónapon keresztül). A vizsgálat metodikai hiányosságai következtében nem sikerült bizonyítani a kezelés hatékonyságát. Ráadásul, az interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél a növekedés ütemének lassulását és bizonyos esetekben depresszió kialakulását észlelték.

Krónikus hepatitis C

Interferon-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő felnőttek esetében a tartós válasz aránya 47%. Kiemelkedő hatékonyságot sikerült kimutatni pegilált interferon és ribavirin kombinációjával (egy 10,6 mg/kg-nál magasabb ribavirin dózist alkalmazó, naiv betegeken végzett tanulmány során az elért tartós válasz aránya 61% volt, $p < 0,01$).

Felnőtt betegek: A monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinált Viraferon hatásait 4 randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat értékelt 2552 interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegen. A vizsgálatok az önmagában és a ribavirinnel együtt adott Viraferon hatékonyságát hasonlították össze. A hatékonyságot a kezelés befejezése után 6 hónappal is fennálló, tartós virológiai válaszként definiálták. Ezekben a vizsgálatokban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek vehettek részt, akiknél a diagnózist polimeráz-lánreakcióval (PCR) detektált HCV-RNS pozitivitással (> 100 kópia/ml) igazolták, és akiknél a májbiopszia szövettani lelete (más okra vissza nem vezethető) krónikus hepatitist bizonyított és a szérum ALAT-aktivitása is kóros volt.

A Viraferont heti 3-szor 3 millió NE dózisban monoterápiaként, vagy ribavirinnel kombinálva alkalmazták. Ezekben a vizsgálatokban a betegek zömét egy éven keresztül kezelték. A tartós virológiai válasz detektálásának érdekében minden beteget a kezelés befejezésétől számított további 6 hónapon keresztül követték. Az egy éven keresztül önmagában vagy ribavirinnel kombináltan alkalmazott Viraferon-kezeléssel elért tartós virológiai válasz gyakoriságát az egyes kezelési csoportokban (két vizsgálat eredményei alapján) a **3. táblázat** mutatja.

A kezelést ribavirinnel kiegészítve legalább kétszeresére fokozódott az interferon-naiv, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek kezelésére adott Viraferon hatékonysága. Ismeretes, hogy a HCV genotípusa és a kezelés előtti vírusterhelés nagysága prognosztikai tényezőként befolyásolják a kezelésre adott választ. A Viraferon monoterápiához képest a Viraferon és ribavirin kombinációval elért magasabb terápiás válaszarány minden alcsoportban igazolódott. A Viraferon + ribavirin kombináció nagyobb hatékonysága különösen a betegek legnehezebben kezelhető csoportjában (1-es genotípus okozta, nagy vírusterheléssel járó fertőzés) jelentős (**3. táblázat**).

Ezekben a vizsgálatokban a rendszeres gyógyszeresedés növelte a terápiás válasz gyakoriságát. A vírus genotípusától függetlenül, azok a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegek, akik a kezelés $\geq 80\%$ -át megkapták gyakrabban érték el tartós választ 6 hónappal az 1 éves kezelés után, mint azok, akik a kezelés $< 80\%$ -át kapták meg (56% vs. 32% a C/I98-580-as vizsgálatban).

3. táblázat Tartós virológiai válasz gyakorisága Viraferon + ribavirin (egyéves kezelés) esetén genotípus és a vírusterhelés függvényében			
HCV genotípus	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Összes genotípus	16%	41%	47%
1-es genotípus	9%	29%	33%
1-es genotípus ≤ 2 millió kópia/ml	25%	33%	45%
1-es genotípus > 2 millió kópia/ml	3%	27%	29%
2-es / 3-as genotípus	31%	65%	79%

- I Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor)
 I/R Viraferon (3 millió NE hetente 3-szor) + ribavirin (1000/1200 mg/nap)

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV és HCV társfertőzésben szenvedő betegeken. Összességében elmondható, hogy mindkét vizsgálatban a Viraferon és ribavirin kombinációt kapó betegek kisebb valószínűséggel reagáltak, mint a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációt kapók. Mindkét vizsgálat kezelésre adott válasza a **4. táblázatban** láthatók. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) és ribavirin (800 mg/nap) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800 mg/nap) terápiára randomizálták, és 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegeket pegilált interferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testtömeg alapján adott) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) vagy interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) és ribavirin (800-1200 mg/nap, testtömeg alapján adott) terápiára randomizálták. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

4. táblázat Tartós virológiai válasz Viraferon és ribavirin kombinációs kezelés után, a pegilált interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés utáni eredménnyel összehasonlítva, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	pegilált interferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) + ribavirin (800 mg/nap)	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800 mg/nap)	p-érték ^a	pegilált interferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	Viraferon (hetente 3-szor 3 millió NE) + ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d	p-érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

NE = nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét pegilált interferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Relapsusos betegek: Összesen 345, alfa-interferon kezelés után visszaesett beteget kezeltek két klinikai vizsgálatban monoterápiaként vagy ribavirinnel együtt adott Viraferonnal. Ezeknél a betegeknél a Viraferonhoz hozzáadott ribavirin jelentősen, 10-szeresére növelte a krónikus hepatitis C kezelésére adott Viraferon monoterápia hatékonyságát (48,6% vs. 4,7%). A megnövekedett hatékonysághoz sorolandó a HCV eltűnése a szérumból (< 100 kópia/ml PCR-rel), a májszöveti gyulladás javulása,

valamint az ALAT normalizálódása, és mindezek tartós fennállása 6 hónappal a kezelés befejezése után meghatározva.

Hosszú távú hatásossági adatok

Egy nagy vizsgálatba 1071, korábbi vizsgálat során nem pegilált interferon alfa-2b vagy nem pegilált interferon alfa-2b/ribavirin kezelésben részesült beteget vontak be, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. A hosszú távú, legalább 5 éves követési időt 462 beteg fejezte be, és a 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 12 került relapsusba a vizsgálat ideje alatt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az összes betegre vonatkoztatva 97%, ahol a 95%-os konfidencia-intervallum [95%, 99%].

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Klinikai vizsgálatok krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeken és serdülőknél:

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek hetente 3 alkalommal 3 MNE/m² Viraferont és naponta 15 mg/ttkg Rebetolt kaptak egy éven át, és a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% volt fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe-középsúlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A tartós virológiai válasz a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, valamint a lehetséges mellékhatások miatt, ebben a populációban gondosan mérlegelni kell a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció haszon/kockázat arányát (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pontban).

A vizsgálat eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

5. táblázat Virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Viraferon 3 MNE/m² hetente 3-szor + ribavirin 15 mg/ttkg/nap
Általános válaszarány ¹ (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2/3/4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

1. Meghatározása: HCV RNS a kimutathatósági szint alatt kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kezelés végén és az utánkövetési periódus során

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viraferon farmakokinetikai sajátosságait egészséges önkénteseken tanulmányozták subcutan adott egyszeri 5 millió NE/m² és 10 millió NE, továbbá intramuscularisan, illetve 30 perces intravénás infúzióban adott 5 millió NE/m² dózisok alkalmazása után. A subcutan, ill. intramuscularis injekciók beadása után hasonló volt az átlagos szérumszint-interferonszint. A maximális szérumszint az alacsonyabb dózis mellett három-12 óra múlva, a magasabb dózis mellett hat-nyolc óra múlva alakult ki. Az interferon injekció eliminációs felezési ideje rendre két-három óra, ill. hat-hét óra volt. Az injekció beadása után rendre 16, ill. 24 órával már a kimutathatósági küszöb alatt volt a szérumszint. A subcutan és az intramuscularis adagolás több mint 100%-os biohasznosulást eredményezett.

Intravénás alkalmazás esetén a szérumszintje az infúzió beadásának befejezésekor tetőzött (135-273 NE/ml), majd a subcutan, illetve intramuscularisan adagolt gyógyszer esetéhez képest

valamivel gyorsabb ütemben csökkent és négy órával az infúzió beadása után már nem volt mérhető. Az elminiációs felezési idő hossza kb. két óra volt.

A vizeletben az interferon szintje a kimutathatósági küszöb alatt volt mindhárom gyógyszer-adagolási mód esetén.

Gyermekek és serdülők: A Viraferon injekció és ribavirin kapszula többszörös dózisú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **6. táblázat** foglalja össze. A Viraferon és ribavirin (normalizált dózisú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

6. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott Viraferon és ribavirin kapszula és átlagos (% CV) többszörös dózisú farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Viraferon 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/kg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng.óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE.óra/ml) a Viraferon esetében

A Schering-Plough által monitorozott klinikai vizsgálatok során Viraferonnal kezelt betegek szérummintáit interferon-neutralizáló faktorok kimutatására alkalmas tesztekkel vizsgálták. Az interferon-neutralizáló faktorok antitestek, melyek semlegesítik az interferon antivirális aktivitását. A neutralizáló faktorok előfordulási gyakorisága a szisztémás Viraferon terápiában részesülő rákos betegek esetében 2,9%, a krónikus hepatitises betegekénél 6,2%. A mérhető titerek szinte kivétel nélkül alacsonyak, és nem minden esetben járnak együtt a terápiás hatás megszűnésével vagy bármilyen autoimmun jelenséggel. A hepatitises betegek esetében nem tapasztalták a terápiás hatás elmaradását, vélhetően az alacsony titerek miatt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Noha az interferont fajspecifikus fehérjeként tartják számon, az állatkísérletes toxicitási vizsgálatokat elvégezték. A legfeljebb három hónapon keresztül injekcióban adagolt humán rekombináns interferon alfa-2b egérben, patkányban, és nyúlban nem idézett elő toxicitást. Cynomolgus majmokat 3 hónapon keresztül 20×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelve nem észleltek számottevő toxicitást. A 3 hónapon keresztül 100×10^6 NE/ttkg/nap dózissal kezelt majmokon toxikus hatásokat figyeltek meg.

Interferonnal kezelt nem humán főemlősökön a menstruációs ciklus rendellenességeit észlelték (lásd 4.4 pontban).

Az állatkísérletes reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a rekombináns interferon alfa-2b patkányban, nyúlban nem bizonyult teratogénnek, és nem befolyásolta károsan a kezelt patkányok vemhességét, utódjainak magzati fejlődését, ill. szaporodóképességét. Az interferon alfa-2b vetélést idézett elő *Macaca mulatta* (rhesus majom) esetében a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagban. Abortuszt mindegyik dózisszinten (7,5 millió, 15 millió és 30 millió NE/ttkg) megfigyeltek, és ez a kontrollesoporthoz képest statisztikailag szignifikánsnak bizonyult a közepes és a nagy dózisszintek (a javasolt 2 millió NE/m² intramuscularis vagy subcutan dózis 90-, illetve 180-szorosának megfelelő adagok) esetén. Ismert, hogy rhesus majmokon az alfa- és béta-interferonok más típusai nagy adagban az alkalmazott dózistól függően anovulációt és vetélést idéznek elő.

Az interferon alfa-2b-vel végzett mutagenitási vizsgálatok nem tártak fel károsító hatásokat.

Nem végeztek vizsgálatokat fiatal állatokon az interferon alfa-2b kezelésnek a növekedésre, a fejlődésre, a szexuális érése és viselkedésre kifejtett hatásait illetően (lásd a 4.4 pontban és a Rebetol alkalmazási előírásában, amennyiben a Viraferon alkalmazása ribavirinnel kombinációban történik).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
Dinátrium-edetát,
Nátrium-klorid,
M-krezol,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz q.s.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

15 hónap

Kémiai és fizikai stabilitását 2°C - 8°C között 27 napig megőrzi.
Mikrobiológiai megfontolások alapján, felbontást követően a készítmény legfeljebb 27 napig tárolható 2°C-8°C között. Az alkalmazásig eltelt idő és körülmény megválasztása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,2 ml oldat (ami 60 millió NE-nek felel meg) patronban (I. típusú üveg), mely egyik vége tömítéssel (bromobutil gumi) ellátott kupakkal (alumínium), a másik vége dugattyúval (bromobutil gumi) van lezárva, 12 injekciós tűvel és 12 törülőkendővel

Kiszerelési egységek: 1, 2 és 8

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A toll tartalma (60 millió NE) 5 - 20 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bizonyos indikációk esetén nem minden gyógyszerforma, illetve hatáserősség alkalmazható.
Körültekintően válassza ki a megfelelő gyógyszerformát, illetve hatáserősséget.

A Viraferon többadagos injekciót injekciós tollal subcutan kell beadni az injekciós tű csatlakoztatása és az előírt dózis beállítása után.

Az injekciós tollat hozzátétőlegesen 30 perccel a beadás előtt ki kell venni a hűtőszekrényből, hogy az injekció szobahőmérsékletre melegedjen (legfeljebb 25°C-ra).

A készítmény alkalmazásának részletes leírása a betegájékoztatóban található (lásd „Hogyan adjuk be saját magunknak a Viraferon injekciót”).

Minden injekciós tollat legfeljebb négy hétig szabad használni, majd ezt követően el kell dobni. Minden egyes adaghoz új injekciós tűt kell használni. Minden alkalmazást követően az injekciós tűt biztonságos módon ki kell dobni és az injekciós tollat azonnal vissza kell helyezni a hűtőszekrénybe. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25°C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt. A legkisebb kimérhető dózisoknak az injekciós tollal történő beadhatósága érdekében elegendő mennyiségű tűk és törlők állnak rendelkezésre. A beteget tájékoztatni kell, hogy az injekciós tollal beadott utolsó dózist követően megmaradt, felesleges tűket és törlőket megfelelően és biztonságosan ki kell dobni.

Mint minden parenteralis gyógyszer esetében, beadás előtt meg kell vizsgálni a Viraferon injekciót, hogy nem látható-e benne lebegő részecske vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.
Az utolsó megújítás dátuma: 2005. május 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATÁLI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 1 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 1 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz, az előírásnak megfelelő oldás után
1 millió NE/ml töménységű interferon alfa-2b oldat készíthető.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: glicin, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-
monohidrát és humán albumin oldat
Egy oldószerampulla 1 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz 1 injekciós üveg, 1 oldószerampulla, 1 injekciós
fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal, vagy hűtőszekrényben való tárolás esetén (2°C - 8°C)
24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 1 millió NE por

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 1 millió NE/ml por oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 millió NE/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 3 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 3 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz, az előírásnak megfelelő oldás után
3 millió NE/ml töménységű interferon alfa-2b oldat készíthető.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: glicin, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-
monohidrát és humán albumin oldat
Egy oldószerampulla 1 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

3 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
1 db, port tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószerampulla, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és
1 törlőkendő
6 db, port tartalmazó injekciós üveg, 6 oldószerampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal, vagy hűtőszekrényben való tárolás esetén (2°C - 8°C)
24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/002 1 db, port tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/003 6 db, port tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Viraferon 3 millió NE por

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 3 millió NE/ml por oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 millió NE/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 5 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 5 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz, az előírásnak megfelelő oldás után 5 millió NE/ml töménységű interferon alfa-2b oldat készíthető.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: glicin, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és humán albumin oldat
Egy oldószerampulla 1 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg, 1 oldószerampulla, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő
6 injekciós üveg, 6 oldószerampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal, vagy hűtőszekrényben való tárolás esetén (2°C - 8°C) 24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/004 1 db, port tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/005 6 db, port tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Viraferon 5 millió NE por

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 5 millió NE/ml por oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 millió NE/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 10 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 10 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz, az előírásnak megfelelő oldás után
10 millió NE/ml töménységű interferon alfa-2b oldat készíthető.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: glicin, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-
monohidrát és humán albumin oldat
Egy oldószerampulla 1 ml injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg, 1 oldószerampulla, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő
6 injekciós üveg, 6 oldószerampulla
10 injekciós üveg, 10 oldószerampulla, 10 injekciós fecskendő, 20 injekciós tű és 10 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az elkészített oldatot az elkészítés után azonnal, vagy hűtőszekrényben való tárolás esetén (2°C - 8°C)
24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/006 1 db, port tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/007 6 db, port tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/008 10 db, port tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Viraferon 10 millió NE por

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 10 millió NE/ml por oldatos injekcióhoz
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 millió NE/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke, oldószerrampulla

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószerrampulla
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 3 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 3 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

3 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő
6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 6 törlőkendő
12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 12 injekciós fecskendő, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/009 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/010 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő
EU/1/99/128/011 6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/012 12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 3 millió NE oldat

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 3 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 millió NE/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 5 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 5 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő
6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 6 törlőkendő
12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 12 injekciós fecskendő, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/013 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/014 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő
EU/1/99/128/015 6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/016 12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 5 millió NE oldat

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 5 millió NE/0,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 millió NE/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 10 millió NE/ml oldatos injekció
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 10 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 millió NE/ml oldatos injekció
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg
1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő
6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 6 törlőkendő
12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 12 injekciós fecskendő, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Az adag kiszívása után megmaradó oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/017 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/018 1 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg, 1 injekciós fecskendő, 1 injekciós tű és 1 törlőkendő

EU/1/99/128/019 6 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/020 12 db egyszeri adagot tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 10 millió NE oldat

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 10 millió NE/ml oldatos injekció
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 millió NE/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 18 millió NE/3 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 18 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 3 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

18 millió NE/3 ml oldatos injekció
1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő
2 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
12 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/021 1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/022 1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő
EU/1/99/128/023 2 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
EU/1/99/128/024 12 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 18 millió NE oldat

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 18 millió NE/3 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

18 millió NE/3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 25 millió NE/2,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 25 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 2,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

25 millió NE/2,5 ml oldatos injekció
1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő
2 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg
12 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/025 1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/026 1 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő

EU/1/99/128/027 2 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

EU/1/99/128/028 12 db többszöri adagot tartalmazó injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 25 millió NE oldat

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 25 millió NE/2,5 ml oldatos injekció
interferon alfa-2b
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 millió NE/2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 18 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy toll 18 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

18 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban

1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő

8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/029 1 toll

EU/1/99/128/030 2 toll

EU/1/99/128/031 8 toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 18 millió NE toll

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 18 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b
Subcutan alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

18 millió NE/toll

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 30 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy toll 30 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban

1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő

8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/032 1 toll

EU/1/99/128/033 2 toll

EU/1/99/128/034 8 toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 30 millió NE toll

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 30 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b
Subcutan alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 millió NE/toll

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső faltkarton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viraferon 60 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy toll 60 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz 1,2 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban

1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő

2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő

8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/128/035 1 toll

EU/1/99/128/036 2 toll

EU/1/99/128/037 8 toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Viraferon 60 millió NE toll

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Toll címke

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Viraferon 60 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban
interferon alfa-2b
Subcutan alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 millió NE/toll

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 1 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktus vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénák nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekekre, ezért mind a nő-, mind a férfitbetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önök és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartner nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfitbeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

Fontos információk a Viraferon egyes összetevőiről

Kezelőorvosa javasolhatja a hepatitis A és B elleni oltást, ha Ön rendszeresen/ismételten emberi plazmából nyert albumint kap.

Ez a gyógyszer emberi albuminoldatot tartalmaz összetevőként. Ha egy gyógyszert emberi vérből vagy plazmából készítenek, bizonyos eljárásokat alkalmaznak, hogy megelőzzék a fertőzések átvitelét a betegek. Ezek közé tartozik a vért vagy plazmát adók gondos kiválasztása annak biztosítására, hogy a lehetséges fertőzőhordozókat kizárják, valamint minden egyes adománynak és az egyesített plazmáknak az ellenőrzése vírus/fertőzés jeleire. Ezen készítmények gyártói alkalmaznak olyan lépéseket is a vér vagy plazma feldolgozásakor, melyek képesek inaktiválni vagy eltávolítani a vírusokat. Ezen eljárások ellenére, amikor emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszereket alkalmaznak, a fertőzés továbbadásának lehetőségét nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik bármely ismeretlen vagy új keletű vírusokra, illetve egyéb fertőzésekre.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírusfertőzésről nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor Ön egy adag Viraferont kap, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát, hogy az alkalmazott gyártási tételekről maradjon feljegyzés.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT?

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekgyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk; heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszínű sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vésetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (vérárváshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a

fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifeléelyesedése, fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („láz hólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvászavar, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgégés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevezetések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizezési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):
tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél):

alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-aplaziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissal (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogíny (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 1 millió NE (Nemzetközi Egység) 1 milliliterben.
- Egyéb összetevők: glicin, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és humán albumin oldat.
- Oldószer: injekcióhoz való víz, 1 ml ampullában.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon por és oldószer formájában kerül forgalomba, melyekből oldatos injekció vagy infúzió készíthető.

A fehér vagy krémszínű por egy 2 ml-es injekciós üvegben, a tiszta és színtelen oldószer pedig egy 2 ml-es üveg ampullában van, melyekhez további 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő van mellékelve.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Készítse elő a szükséges eszközöket:

- Viraferon port tartalmazó injekciós üveg;
- oldószerampulla Viraferonhoz (1 ml injekcióhoz való víz);
- 2 ml-es injekciós fecskendő;
- hosszú injekciós tű (pl. $0,8 \times 40$ mm [21 G 1,5'']) az injekcióhoz való víznek a Viraferon injekciós üvegbe való fecskendezéshez;
- rövid injekciós tű (pl. $0,3 \times 13$ mm [30 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon injekciós oldat elkészítése

Távolítsa el a Viraferon injekciós üveg védőkupakját. Tisztítsa meg a törlőkendővel az injekciós üveg gumidugóját. A törlőkendőt megtarthatja az injekció beadására kiszemelt bőrfelület megtisztítására. Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét. Vegye elő a hosszú injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére. Húzza le a tű védőhüvelyét anélkül, hogy megérintené a tűt, és tartsa a tűvel felszerelt injekciós fecskendőt a kezében. Óvatosan kocogtassa meg az oldószeres ampulla tetejét, hogy a folyadék az ampulla alján gyűljön össze. Törje le az oldószeres ampulla tetejét. Vezesse az injekciós tűt az oldószeres ampullába és szívja fel az oldószer teljes mennyiségét.

A Viraferon oldat elkészítéséhez szűrje át a tűt a Viraferon injekciós üveg gumidugóján és belülről támassza a tű hegyét óvatosan az injekciós üveg oldalfalához anélkül, hogy kezével megérintené az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Lassan fecskendezze be az oldószert, a vízsugárral az injekciós üveg oldalfalára célozzon, hogy elkerülje a habképződést. Ne irányítsa a vízsugarat az injekciós üveg alján levő fehér porra. A fehér színű tartalom feloldásához mozgassa a Viraferon injekciós üveget - a tűvel és az injekciós fecskendővel együtt - kíméletesen, körkörös mozdulatokkal, amíg a tartalma teljesen fel nem oldódik. Ne rázza. Habképződés esetén várja meg, amíg az oldat leülepszik és a levegőbuborékok az oldat felszínére kerülnek, majd eltűnnek. Ez után szívja fel adagját az injekciós üvegből. A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A Viraferon adagjának kimérése az elkészített injekciós oldatból

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzza szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot. Az injekciós fecskendőt az injekciós üvegbe szúrt tűvel felfelé tartva távolítsa el az injekciós fecskendőt a hosszú tűről úgy, hogy a tű bennmarad az injekciós üvegben és közben nem érinti meg az injekciós fecskendő végét. Fogja meg a rövid injekciós tűt és szilárdan helyezze az injekciós fecskendő végére. Húzza le a tűvédőt az injekciós tűről és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a tűvédőt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25°C -os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és szintelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben az a ráncba emelt bőrbe. A dugattyú óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot.

Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg, az ampulla és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűket zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 3 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitisze van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktus vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

Fontos információk a Viraferon egyes összetevőiről

Kezelőorvosa javasolhatja a hepatitis A és B elleni oltást, ha Ön rendszeresen/ismételten emberi plazmából nyert albumint kap.

Ez a gyógyszer emberi albuminoldatot tartalmaz összetevőként. Ha egy gyógyszert emberi vérből vagy plazmából készítenek, bizonyos eljárásokat alkalmaznak, hogy megelőzzék a fertőzések átvitelét a betegekre. Ezek közé tartozik a vért vagy plazmát adók gondos kiválasztása annak biztosítására, hogy a lehetséges fertőzőshordozókat kizárják, valamint minden egyes adománynak és az egyesített plazmáknak az ellenőrzése vírus/fertőzés jeleire. Ezen készítmények gyártói alkalmaznak olyan lépéseket is a vér vagy plazma feldolgozásakor, melyek képesek inaktiválni vagy eltávolítani a vírusokat. Ezen eljárások ellenére, amikor emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszereket alkalmaznak, a fertőzés továbbadásának lehetőségét nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik bármely ismeretlen vagy új keletű vírusokra, illetve egyéb fertőzésekre.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírusfertőzésről nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor Ön egy adag Viraferont kap, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát, hogy az alkalmazott gyártási tételekről maradjon feljegyzés.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT?

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásúnak bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekgyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk; heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszínű sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (vérárváshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a

fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifeléelyesedése, fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („láz hólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvászavar, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgégés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevezetések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizezési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):
tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél):

alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-aplaziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosisról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogíny (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 3 millió NE (Nemzetközi Egység) 1 milliliterben.
- Egyéb összetevők: glicin, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és humán albumin oldat.
- Oldószer: injekcióhoz való víz, 1 ml ampullában.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon por és oldószer oldatos injekcióhoz gyógyszerformában kerül forgalomba.

A fehér-krémszínű port 2 ml-es injekciós üveg tartalmazza, a tiszta és színtelen oldószer 2 ml-es üveg ampullában van.

A Viraferon két különböző kiszerelési egységben kerül forgalomba:

- A doboz tartalma 1 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz, 1 ampulla injekcióhoz való víz, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő
- A doboz tartalma 6 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz és 6 ampulla injekcióhoz való víz

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Malta

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμυος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 52 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon port tartalmazó injekciós üveg;
- oldószerampulla Viraferonhoz (1 ml injekcióhoz való víz);
- 2 ml-es injekciós fecskendő;
- hosszú injekciós tű (pl. $0,8 \times 40$ mm [21 G 1,5'']) az injekcióhoz való víznek a Viraferon injekciós üvegbe való fecskendezéshez;
- rövid injekciós tű (pl. $0,3 \times 13$ mm [30 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon injekciós oldat elkészítése

Távolítsa el a Viraferon injekciós üveg védőkupakját. Tisztítsa meg a törlőkendővel az injekciós üveg gumidugóját. A törlőkendőt megtarthatja az injekció beadására kiszemelt bőrfelület megtisztítására. Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét. Vegye elő a hosszú injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére. Húzza le a tű védőhüvelyét anélkül, hogy megérintené a tűt, és tartsa a tűvel felszerelt injekciós fecskendőt a kezében. Óvatosan kocogtassa meg az oldószeres ampulla tetejét, hogy a folyadék az ampulla alján gyűljön össze. Törje le az oldószeres ampulla tetejét. Vezesse az injekciós tűt az oldószeres ampullába és szívja fel az oldószer teljes mennyiségét.

A Viraferon oldat elkészítéséhez szűrje át a tűt a Viraferon injekciós üveg gumidugóján és belülről támassza a tű hegyét óvatosan az injekciós üveg oldalfalához anélkül, hogy kezével megérintené az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Lassan fecskendezze be az oldószer, a vízsugárral az injekciós üveg oldalfalára célozzon, hogy elkerülje a habképződést. Ne irányítsa a vízsugarat az injekciós üveg alján levő fehér porra. A fehér színű tartalom feloldásához mozgassa a Viraferon injekciós üveget - a tűvel és az injekciós fecskendővel együtt - kíméletesen, körkörös mozdulatokkal, amíg a tartalma teljesen fel nem oldódik. Ne rázza. Habképződés esetén várja meg, amíg az oldat leülepszik és a levegőbuborékok az oldat felszínére kerülnek, majd eltűnnek. Ez után szívja fel adagját az injekciós üvegből. A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A Viraferon adagjának kimérése az elkészített injekciós oldatból

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzza szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot. Az injekciós fecskendőt az injekciós üvegbe szúrt tűvel felfelé tartva távolítsa el az injekciós fecskendőt a hosszú tűről úgy, hogy a tű bennmarad az injekciós üvegben és közben nem érinti meg az injekciós fecskendő végét. Fogja meg a rövid injekciós tűt és szilárdan helyezze az injekciós fecskendő végére. Húzza le a védőhüvelyt az injekciós tűről és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25°C -os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és szintelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyú óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot.

Húzza ki a tűt a bőrre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg, az ampulla és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűket zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Viraferon 5 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezelték a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitisze van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

Fontos információk a Viraferon egyes összetevőiről

Kezelőorvosa javasolhatja a hepatitis A és B elleni oltást, ha Ön rendszeresen/ismételten emberi plazmából nyert albumint kap.

Ez a gyógyszer emberi albuminoldatot tartalmaz összetevőként. Ha egy gyógyszert emberi vérből vagy plazmából készítenek, bizonyos eljárásokat alkalmaznak, hogy megelőzzék a fertőzések átvitelét a betegekre. Ezek közé tartozik a vért vagy plazmát adók gondos kiválasztása annak biztosítására, hogy a lehetséges fertőzőhordozókat kizárják, valamint minden egyes adománynak és az egyesített plazmáknak az ellenőrzése vírus/fertőzés jeleire. Ezen készítmények gyártói alkalmaznak olyan lépéseket is a vér vagy plazma feldolgozásakor, melyek képesek inaktiválni vagy eltávolítani a vírusokat. Ezen eljárások ellenére, amikor emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszereket alkalmaznak, a fertőzés továbbadásának lehetőségét nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik bármely ismeretlen vagy új keletű vírusokra, illetve egyéb fertőzésekre.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírusfertőzésről nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor Ön egy adag Viraferont kap, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát, hogy az alkalmazott gyártási tételekről maradjon feljegyzés.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT?

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásúnak bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekgyógyászati alkalmazás: A gyermekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk; heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszínű sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (vérárváshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a

fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifeléelyesedése, fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („láz hólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizelet, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvászavar, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgégés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevezetések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelet inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):
tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél):

alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-aplaziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissal (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agygörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogíny (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 5 millió NE (Nemzetközi Egység) 1 milliliterben.
- Egyéb összetevők: glicin, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és humán albumin oldat.
- Oldószer: injekcióhoz való víz, 1 ml ampullában.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon por és oldószer formájában kerül forgalomba, melyekből oldatos injekció vagy infúzió készíthető.

A fehér-krémszínű port 2 ml-es injekciós üveg tartalmazza, a tiszta és színtelen oldószer 2 ml-es üveg ampullában van.

A Viraferon két különböző kiszerelési egységben kerül forgalomba:

- A doboz tartalma 1 injekciós üveg, 1 ampulla injekcióhoz való víz, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő
- A doboz tartalma 6 injekciós üveg és 6 ampulla injekcióhoz való víz

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon port tartalmazó injekciós üveg;
- oldószerampulla Viraferonhoz (1 ml injekcióhoz való víz);
- 2 ml-es injekciós fecskendő;
- hosszú injekciós tű (pl. $0,8 \times 40$ mm [21 G 1,5'']) az injekcióhoz való víznek a Viraferon injekciós üvegbe való fecskendezéshez;
- rövid injekciós tű (pl. $0,3 \times 13$ mm [30 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon injekciós oldat elkészítése

Távolítsa el a Viraferon injekciós üveg védőkupakját. Tisztítsa meg a törlőkendővel az injekciós üveg gumidugóját. A törlőkendőt megtarthatja az injekció beadására kiszemelt bőrfelület megtisztítására. Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét. Vegye elő a hosszú injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére. Húzza le a tűvédőt anélkül, hogy megérintené a tűt, és tartsa a tűvel felszerelt injekciós fecskendőt a kezében. Óvatosan kocogtassa meg az oldószeres ampulla tetejét, hogy a folyadék az ampulla alján gyűljön össze. Törje le az oldószeres ampulla tetejét. Vezesse az injekciós tűt az oldószeres ampullába és szívja fel az oldószer teljes mennyiségét.

A Viraferon oldat elkészítéséhez szűrje át a tűt a Viraferon injekciós üveg gumidugóján és belülről támassza a tű hegyét óvatosan az injekciós üveg oldalfalához anélkül, hogy kezével megérintené az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Lassan fecskendezze be az oldószert, a vízsugárral az injekciós üveg oldalfalára célozzon, hogy elkerülje a habképződést. Ne irányítsa a vízsugarat az injekciós üveg alján levő fehér porra. A fehér színű tartalom feloldásához mozgassa a Viraferon injekciós üveget - a tűvel és az injekciós fecskendővel együtt - kíméletesen, körkörös mozdulatokkal, amíg a tartalma teljesen fel nem oldódik. Ne rázza. Habképződés esetén várja meg, amíg az oldat leülepszik és a levegőbuborékok az oldat felszínére kerülnek, majd eltűnnek. Ez után szívja fel adagját az injekciós üvegből. A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A Viraferon adagjának kimérése az elkészített injekciós oldatból

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzza szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot. Az injekciós fecskendőt az injekciós üvegbe szúrt tűvel felfelé tartva távolítsa el az injekciós fecskendőt a hosszú tűről úgy, hogy a tű bennmarad az injekciós üvegben és közben nem érinti meg az injekciós fecskendő végét. Fogja meg a rövid injekciós tűt és szilárdan helyezze az injekciós fecskendő végére. Húzza le a védőhüvelyt az injekciós tűről és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25°C -os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és szintelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyút óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot.

Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg, az ampulla és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűket zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 10 millió NE/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktus vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

Fontos információk a Viraferon egyes összetevőiről

Kezelőorvosa javasolhatja a hepatitis A és B elleni oltást, ha Ön rendszeresen/ismételten emberi plazmából nyert albumint kap.

Ez a gyógyszer emberi albuminoldatot tartalmaz összetevőként. Ha egy gyógyszert emberi vérből vagy plazmából készítenek, bizonyos eljárásokat alkalmaznak, hogy megelőzzék a fertőzések átvitelét a betegekre. Ezek közé tartozik a vért vagy plazmát adók gondos kiválasztása annak biztosítására, hogy a lehetséges fertőzőshordozókat kizárják, valamint minden egyes adománynak és az egyesített plazmáknak az ellenőrzése vírus/fertőzés jeleire. Ezen készítmények gyártói alkalmaznak olyan lépéseket is a vér vagy plazma feldolgozásakor, melyek képesek inaktiválni vagy eltávolítani a vírusokat. Ezen eljárások ellenére, amikor emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszereket alkalmaznak, a fertőzés továbbadásának lehetőségét nem lehet teljesen kizárni. Ez vonatkozik bármely ismeretlen vagy új keletű vírusokra, illetve egyéb fertőzésekre.

Elfogadott eljárásokkal, az Európai gyógyszerkönyvi specifikáció szerint gyártott albuminnal történt vírusfertőzésről nem számoltak be.

Nagyon ajánlott, hogy minden esetben, amikor Ön egy adag Viraferont kap, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát, hogy az alkalmazott gyártási tételekről maradjon feljegyzés.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT?

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásúnak bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekgyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk; heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszínű sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (vérárváshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a

fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifeléelyesedése, fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („láz hólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvászavar, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgégés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevezetések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelet inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):
tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél):

alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-aplaziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissal (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogíny (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

A szállíthatóság érdekében a feloldatlan készítmény felhasználás előtt hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb négy hétig tárolható. Ha a készítményt négy héten belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 10 millió NE (Nemzetközi Egység) 1 milliliterben.
- Egyéb összetevők: glicin, vízmentes nátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és humán albumin oldat.
- Oldószer: injekcióhoz való víz, 1 ml ampullában.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon por és oldószer formájában kerül forgalomba, melyekből oldatos injekció vagy infúzió készíthető.

A fehér-krémszínű port 2 ml-es injekciós üveg tartalmazza, a tiszta és színtelen oldószer 2 ml-es üveg ampullában van.

A Viraferon különböző kiserelési egységben kerül forgalomba:

- A doboz tartalma 1 injekciós üveg, 1 ampulla injekcióhoz való víz, 1 injekciós fecskendő, 2 injekciós tű és 1 törlőkendő
- A doboz tartalma 6 injekciós üveg és 6 ampulla injekcióhoz való víz
- A doboz tartalma 10 injekciós üveg, 10 ampulla injekcióhoz való víz, 10 injekciós fecskendő, 20 injekciós tű és 10 törlőkendő

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363.636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon port tartalmazó injekciós üveg;
- oldószerampulla Viraferonhoz (1 ml injekcióhoz való víz);
- 2 ml-es injekciós fecskendő;
- hosszú injekciós tű (pl. $0,8 \times 40$ mm [21 G 1,5'']) az injekcióhoz való víznek a Viraferon injekciós üvegbe való fecskendezéshez;
- rövid injekciós tű (pl. $0,3 \times 13$ mm [30 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon injekciós oldat elkészítése

Távolítsa el a Viraferon injekciós üveg védőkupakját. Tisztítsa meg a törlőkendővel az injekciós üveg gumidugóját. A törlőkendőt megtarthatja az injekció beadására kiszemelt bőrfelület megtisztítására. Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét. Vegye elő a hosszú injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére. Húzza le a tű védőhüvelyét anélkül, hogy megérintené a tűt, és tartsa a tűvel felszerelt injekciós fecskendőt a kezében. Óvatosan kocogtassa meg az oldószeres ampulla tetejét, hogy a folyadék az ampulla alján gyűljön össze. Törje le az oldószeres ampulla tetejét. Vezesse az injekciós tűt az oldószeres ampullába és szívja fel az oldószer teljes mennyiségét.

A Viraferon oldat elkészítéséhez szűrje át a tűt a Viraferon injekciós üveg gumidugóján és belülről támassza a tű hegyét óvatosan az injekciós üveg oldalfalához anélkül, hogy kezével megérintené az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Lassan fecskendezze be az oldószert, a vízsugárral az injekciós üveg oldalfalára célozzon, hogy elkerülje a habképződést. Ne irányítsa a vízsugarat az injekciós üveg alján levő fehér porra. A fehér színű tartalom feloldásához mozgassa a Viraferon injekciós üveget - a tűvel és az injekciós fecskendővel együtt - kíméletesen, körkörös mozdulatokkal, amíg a tartalma teljesen fel nem oldódik. Ne rázza. Habképződés esetén várja meg, amíg az oldat leülepszik és a levegőbuborékok az oldat felszínére kerülnek, majd eltűnnek. Ez után szívja fel adagját az injekciós üvegből. A készítményt feloldás után haladéktalanul fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, 2°C - 8°C között hűtőszekrényben kell tárolni és 24 órán belül fel kell használni.

A Viraferon adagjának kimérése az elkészített injekciós oldatból

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzza szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot. Az injekciós fecskendőt az injekciós üvegbe szúrt tűvel felfelé tartva távolítsa el az injekciós fecskendőt a hosszú tűről úgy, hogy a tű bennmarad az injekciós üvegben és közben nem érinti meg az injekciós fecskendő végét. Fogja meg a rövid injekciós tűt és szilárdan helyezze az injekciós fecskendő végére. Húzza le a védőhüvelyt az injekciós tűről és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25°C -os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és szintelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a a ráncba emelt bőrbe. A dugattyú óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot.

Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg, az ampulla és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűket zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 3 millió NE/0,5 ml oldatos injekció Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT?

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határoz meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallászavar, hallásvesztés, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vörvígsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véralvadáshoz szükséges) vérlemezék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámlások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vörvígsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgég, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán számoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban számoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem szabad fagyasztani.

A szállíthatóság érdekében az oldat hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a felhasználás előtt. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 3 millió NE egyadagos injekciós üvegben.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon oldatos injekció gyógyszerformában kerül forgalomba
A tiszta és színtelen oldat injekciós üvegben van 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel. Kiszerezési egységek: 1, 6 és 12. Külön injekciós üveg is kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciós eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg;
- 1 ml-es injekciós fecskendő;
- injekciós tű (pl. 0,4 × 13 mm [27 G 0,5"])
- a szubkután injekció beadásához;
- törülköző

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon adagjának kimérése

Távolítsa el az injekciós üveg védőkupakját. Ha ez többadagos injekciós üveg, akkor csak az első adag előkészítésekor kell eltávolítani a védőkupakot. Tisztítsa meg a törülközővel a Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg tetejének gumidugóját.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.

Vegye elő az injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére.

Húzza le a tű védőhüvelyt anélkül, hogy megérintené a tűt, és szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a dugattyút hátrahúzza addig a jelzésig, amely az orvosa által előírt adagnak felel meg.

Tartsa a Viraferon injekciós üveget függőlegesen úgy, hogy kezével ne érintse az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Szúrja be az injekciós tűt a Viraferon oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és nyomja be a levegőt.

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot.

Húzza ki az injekciós tűt az injekciós üvegből és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25 °C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület.

Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyt. Egyik kezével emelje ráncba a bőrt. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyút óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot. Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűt zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

Többadagos injekciós üveg esetében ügyeljen arra, hogy az injekciós üveget vissza kell tennie a hűtőszekrénybe.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 5 millió NE/0,5 ml oldatos injekció

Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.
- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe. Amennyiben nőpartner nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerertől.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határoz meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyermekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vörvígsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véralvadáshoz szükséges) vérlemezék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vörvígsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszögés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán számoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban számoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem szabad fagyasztani.

A szállíthatóság érdekében az oldat hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a felhasználás előtt. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 5 millió NE egyadagos injekciós üvegben.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon oldatos injekció gyógyszerformában kerül forgalomba
A tiszta és színtelen oldat injekciós üvegben van 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel. Kiszerezési egységek: 1, 6 és 12. Külön injekciós üveg is kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg;
- 1 ml-es injekciós fecskendő;
- injekciós tű (pl. 0,4 × 13 mm [27 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon adagjának kimérése

Távolítsa el az injekciós üveg védőkupakját. Ha ez többadagos injekciós üveg, akkor csak az első adag előkészítésekor kell eltávolítani a védőkupakot. Tisztítsa meg a törlőkendővel a Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg tetejének gumidugóját.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.

Vegye elő az injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére.

Húzza le a tű védőhüvelyt anélkül, hogy megérintené a tűt, és szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a dugattyút hátrahúzza addig a jelzésig, amely az orvosa által előírt adagnak felel meg.

Tartsa a Viraferon injekciós üveget függőlegesen úgy, hogy kezével ne érintse az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Szúrja be az injekciós tűt a Viraferon oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és nyomja be a levegőt.

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot.

Húzza ki az injekciós tűt az injekciós üvegből és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25 °C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítsen az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület.

Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyt. Egyik kezével emelje ráncba a bőrt. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyút óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot. Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűt zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

Többadagos injekciós üveg esetében ügyeljen arra, hogy az injekciós üveget vissza kell tennie a hűtőszekrénybe.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 10 millió NE/ml oldatos injekció Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerától.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határoz meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallászavar, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vörvígsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véralvadáshoz szükséges) vérlemezék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámozások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vörvígsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgég, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán számoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban számoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem szabad fagyasztani.

A szállíthatóság érdekében az oldat hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a felhasználás előtt. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

A megfelelő adag kiszívása után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 10 millió NE egyadagos injekciós üvegben.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon oldatos injekció gyógyszerformában kerül forgalomba
A tiszta és színtelen oldat injekciós üvegben van 1 injekciós fecskendővel, 1 injekciós tűvel és 1 törlőkendővel. Kiszerezési egységek: 1, 6 és 12. Külön injekciós üveg is kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Polska

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciós eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg;
- 2 ml-es injekciós fecskendő;
- injekciós tű (pl. 0,4 × 13 mm [27 G 0,5"])
- a szubkután injekció beadásához;
- törülköző

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon adagjának kimérése

Távolítsa el az injekciós üveg védőkupakját. Ha ez többadagos injekciós üveg, akkor csak az első adag előkészítésekor kell eltávolítani a védőkupakot. Tisztítsa meg a törülközővel a Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg tetejének gumidugóját.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.

Vegye elő az injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére.

Húzza le a tű védőhüvelyt anélkül, hogy megérintené a tűt, és szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a dugattyút hátrahúzza addig a jelzésig, amely az orvosa által előírt adagnak felel meg.

Tartsa a Viraferon injekciós üveget függőlegesen úgy, hogy kezével ne érintse az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Szúrja be az injekciós tűt a Viraferon oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és nyomja be a levegőt.

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzával szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot.

Húzza ki az injekciós tűt az injekciós üvegből és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig. Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25 °C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítsen az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület.

Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyt. Egyik kezével emelje ráncba a bőrt. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyút óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot. Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűt zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki.

Többadagos injekciós üveg esetében ügyeljen arra, hogy az injekciós üveget vissza kell tennie a hűtőszekrénybe.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 18 millió NE/3 ml oldatos injekció Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezelték a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktus vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerertől.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásúnak bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyermekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véráldáshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizelet, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüsszögés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelet inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyalvákahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem szabad fagyasztani.

A szállíthatóság érdekében az oldat hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a felhasználás előtt. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

Felbontás után a készítmény 2°C – 8°C-on legfeljebb 28 napig tárolható.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 18 millió NE többadagos injekciós üvegben.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, polisorbát 80 és injekcióhoz való víz.
- 1 ml oldat 6 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon oldatos injekció gyógyszerformában kerül forgalomba

A tiszta és színtelen oldat injekciós üvegben van.

A Viraferon négy különbözőkiszerezési egységben kerül forgalomba:

- A doboz tartalma 1 injekciós üveg
- A doboz tartalma 1 injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő
- A doboz tartalma 2 injekciós üveg
- A doboz tartalma 12 injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém

Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg;
- 1 ml-es injekciós fecskendő;
- injekciós tű (pl. 0,4 × 13 mm [27 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon adagjának kimérése

Távolítsa el az injekciós üveg védőkupakját. Ha ez többadagos injekciós üveg, akkor csak az első adag előkészítésekor kell eltávolítani a védőkupakot. Tisztítsa meg a törlőkendővel a Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg tetejének gumidugóját.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.

Vegye elő az injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére.

Húzza le a tű védőhüvelyt anélkül, hogy megérintené a tűt, és szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a dugattyút hátrahúzza addig a jelzésig, amely az orvosa által előírt adagnak felel meg.

Tartsa a Viraferon injekciós üveget függőlegesen úgy, hogy kezével ne érintse az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Szúrja be az injekciós tűt a Viraferon oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és nyomja be a levegőt.

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot.

Húzza ki az injekciós tűt az injekciós üvegből és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig.

Az adagnak megfelelő térfogat beállítása.

Térfogat (ml)	Megfelelő adagok (millió NE) a Viraferon 18 millió NE/3 ml oldatos injekcióra vonatkozóan
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25 °C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és színtelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrt. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyú óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot. Húzza ki a tűt a bőrre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűt zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki. Többadagos injekciós üveg esetében ügyeljen arra, hogy az injekciós üveget vissza kell tennie a hűtőszekrénybe.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 25 millió NE/2,5 ml oldatos injekció Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezelték a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említse meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerától.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határoz meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véráldáshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüsszögés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyalvákahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladással járó betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem szabad fagyasztani.

A szállíthatóság érdekében az oldat hűtőszekrényen kívül 25 °C hőmérsékleten vagy az alatt legfeljebb hét napig tárolható a felhasználás előtt. Ebben a hét napban a Viraferon bármikor visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. Ha a készítményt hét napon belül nem használják fel, meg kell semmisíteni.

Felbontás után a készítmény 2°C – 8°C-on legfeljebb 28 napig tárolható.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 25 millió NE többadagos injekciós üvegben.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, polisorbát 80 és injekcióhoz való víz.
- 1 ml oldat 10 millió NE interferon alfa-2b-t tartalmaz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon oldatos injekció gyógyszerformában kerül forgalomba

A tiszta és színtelen oldat injekciós üvegben van.

A Viraferon négy különböző kiszerezési egységben kerül forgalomba:

- A doboz tartalma 1 injekciós üveg
- A doboz tartalma 1 injekciós üveg, 6 injekciós fecskendő, 6 injekciós tű és 12 törlőkendő
- A doboz tartalma 2 injekciós üveg
- A doboz tartalma 12 injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém

Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg;
- 1 ml-es injekciós fecskendő;
- injekciós tű (pl. 0,4 × 13 mm [27 G 0,5'']) a szubkután injekció beadásához;
- törlőkendő

Mossa meg alaposan a kezét.

A Viraferon adagjának kimérése

Távolítsa el az injekciós üveg védőkupakját. Ha ez többadagos injekciós üveg, akkor csak az első adag előkészítésekor kell eltávolítani a védőkupakot. Tisztítsa meg a törlőkendővel a Viraferon injekciót tartalmazó injekciós üveg tetejének gumidugóját.

Vegye ki az injekciós fecskendőt a csomagolásából. Ne érintse a kezével az injekciós fecskendő végét.

Vegye elő az injekciós tűt és illessze azt szilárdan az injekciós fecskendő végére.

Húzza le a tű védőhüvelyét anélkül, hogy megérintené a tűt, és szívjon levegőt a fecskendőbe úgy, hogy a dugattyút hátrahúzza addig a jelzésig, amely az orvosa által előírt adagnak felel meg.

Tartsa a Viraferon injekciós üveget függőlegesen úgy, hogy kezével ne érintse az injekciós üveg megtisztított tetejét.

Szúrja be az injekciós tűt a Viraferon oldatot tartalmazó injekciós üvegbe és nyomja be a levegőt.

Egyik kezével tartsa fejfelé az injekciós üveget és fecskendőt. Ellenőrizze, hogy a tű hegye a Viraferon oldatba merül-e. Másik kezével szabadon tudja majd mozgatni a fecskendő dugattyúját. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel az injekciós fecskendőbe az orvosa által előírt pontos adagot.

Húzza ki az injekciós tűt az injekciós üvegből és ellenőrizze, hogy láthatók-e levegőbuborékok az injekciós fecskendőben. Ha lát levegőbuborékot, húzza kissé vissza a dugattyút, óvatosan kocogtassa meg a tűvel felfelé tartott injekciós fecskendőt, amíg eltűnnek a buborékok. A dugattyút lassan tolja felfelé a pontos adagig.

Az adagnak megfelelő térfogat beállítása.

Térfogat (ml)	Megfelelő adagok (millió NE) a Viraferon 25 millió NE/2,5 ml oldatos injekcióra vonatkozóan
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Helyezze vissza a tűre a védőhüvelyt, majd tegye az injekciós fecskendőt a tűvel együtt egy sima felületre.

Ügyeljen arra, hogy az oldat szobahőmérsékletű, legfeljebb 25 °C-os legyen. Ha az oldat hideg, melegítse az injekciós fecskendőt a tenyerében. Beadás előtt ellenőrizze az oldatot: tisztának és

színtelennek kell lennie. Ne használja fel, ha elszíneződött vagy lebegő részecskéket tartalmaz. Most már készen áll az adag beadására.

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Távolítsa el az injekciós tű védőhüvelyét. Egyik kezével emelje ráncba a bőrét. Másik kezével tartsa az injekciós fecskendőt úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt 45°-90°-os szögben a ráncba emelt bőrbe. A dugattyú óvatos, teljes benyomásával fecskendezze be az oldatot. Húzza ki a tűt a bőre alól egyenesen. Szükség esetén nyomjon a beszúrás helyére néhány másodpercen keresztül kisebb kötszert vagy steril gézlapot. Ne masszírozza az injekció beadásának helyét. Ha vérzést észlel, helyezzen fel öntapadós sebtapaszt.

Az injekciós üveg és az injekció beadásához felhasznált eszközök egyszer használatosak, ezért meg kell azokat semmisíteni. Az injekciós fecskendőt és tűt zárt gyűjtőben, biztonságosan dobja ki. Többadagos injekciós üveg esetében ügyeljen arra, hogy az injekciós üveget vissza kell tennie a hűtőszekrénybe.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 18 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezelték a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegtájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.
- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe. Amennyiben nőpartner nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszertől.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásúnak bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyermekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallászavar, hallásvesztés, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vörvígsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véralvadáshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámlások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vörvígsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizezés, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüsszögés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelési inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosisról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyalkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

Az injekciós toll legfeljebb 4 hétig használható, ezt követően el kell dobni. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25 °C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt.

A gyógyszeradagtól függően több injekciós tű és törülőkendő is megmaradhat a csomagolásban. Ezeket megfelelő módon, biztonságosan dobja ki.

A címkén feltüntetett lejáratí idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 18 millió NE/toll.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon többadagos injekció, injekciós tollban gyógyszerformában kerül forgalomba. A tiszta és színtelen oldat üvegpatronban van. A toll tartalma (18 millió NE) 1,5 - 6 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 1,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A Viraferon három különböző kiszerezési egységben kerül forgalomba:

Viraferon 18 millió NE/toll injekció:

- A doboz tartalma 1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő
- A doboz tartalma 2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő
- A doboz tartalma 8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel: + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

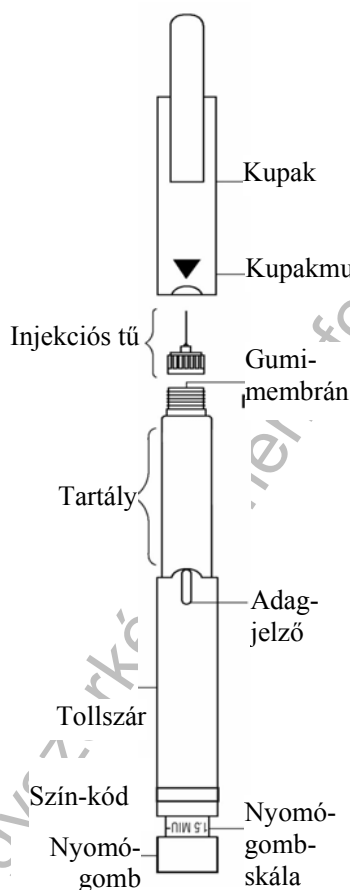
Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon többadagos injekciós toll
- injekciós tű a szubkután injekció beadásához (a csomagban mellékelve)
- törülköző

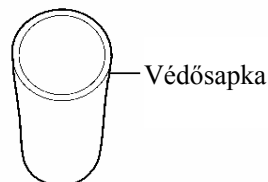
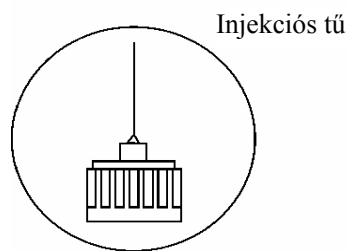
Mossa meg alaposan a kezét. A csomagolásban mellékelt injekciós tűket kizárólag a Viraferon beadásához használja. Minden egyes adagot új tűvel adjon be. Ügyeljen arra, hogy az oldat beadáskor szobahőmérsékletű legyen.

Az injekciós toll és az injekciós tű részeit az A és a B ábrák szemléltetik. A legfontosabb részek az alábbiak:

- A nyomógombskála jelzi a beállított dózis nagyságát.
- Az injekciós tollat kupakjával felfelé tartva a barna színkódsáv és a nyomógomb a készülék alján helyezkednek el.
- A kupakot csak akkor lehet teljesen az injekciós tollra helyezni, ha a kupakmutató háromszög alakú jelzése a tollszár adagjelzőjével egy vonalban van.



A ábra



B ábra

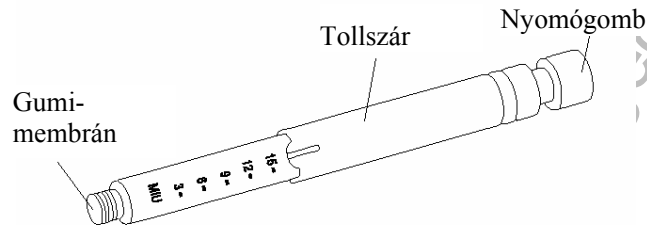
A Viraferon dózisének beállítása

Az esedékes gyógyszeradag beadása előtt kb. fél órával vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, hogy az oldat az injekciós tollban szobahőmérsékletre melegedjen a befecskendezésig.

Ha készen áll az injekció beadására, készítse elő az injekciós tollat a következőképpen:

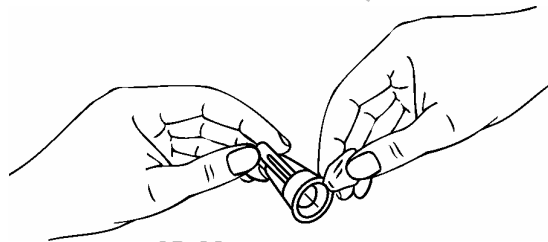
Ellenőrizze beadás előtt, hogy tiszta és színtelen-e a Viraferon injekció. Ha nem egyöntetűen áttetsző, vagy részecskéket tartalmaz, ne használja.

Húzza le az injekciós tollról a kupakot, majd fertőtlenítse a gumimembránt (lásd C ábra) az egyik törülőkendővel.



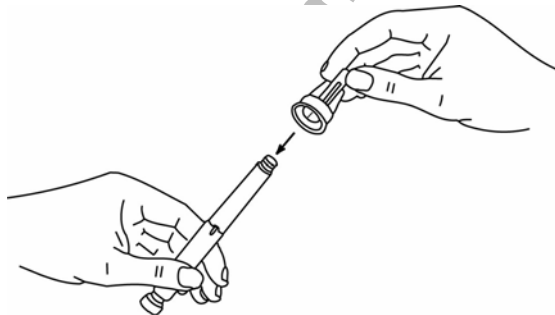
C ábra

Távolítsa el az injekciós tű védősapkáját. Ügyeljen arra, hogy a védősapka eltávolításakor szabadabbá váljon az injekciós tű hátsó vége (lásd D ábra).

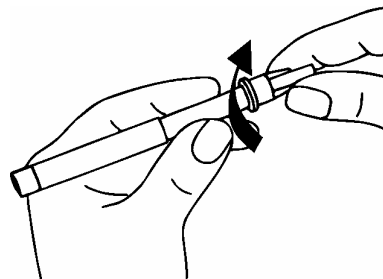


D ábra

Óvatosan illessze rá az injekciós tűt az injekciós tollra az E ábrán látható módon. (Figyelje meg, hogy az injekciós tű hátsó vége eközben átszúrja az imént fertőtlenített gumimembránt.) Az injekciós tűt az óramutató járásával egyező irányban csavarja szorosan az injekciós tollra (lásd F ábra).

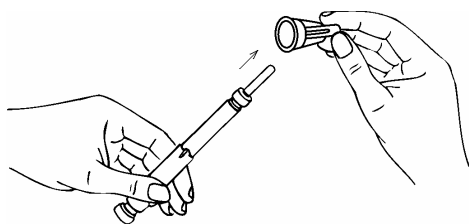


E ábra

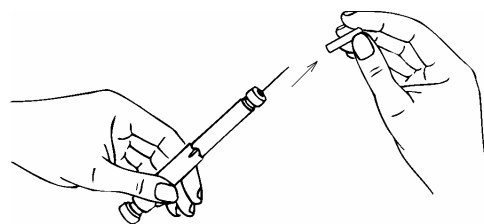


F ábra

Először húzza le a külső injekciós tűkupakot (G ábra). Ezután óvatosan húzza le a belső injekciós tűkupakot – ügyelve arra, hogy ekkor szabadabbá váljon az injekciós tű (H ábra). A külső injekciós tűkupakot tartsa meg, mert később szükség lesz rá.



G ábra

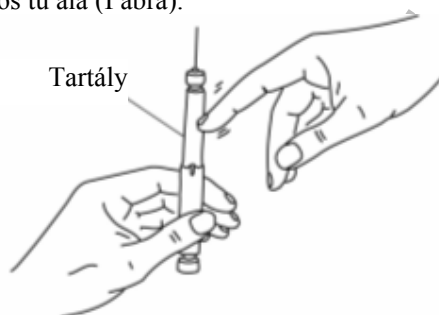


H ábra

Az injekciós toll most már használatra kész. Mivel a tárolás ideje alatt kis mennyiségű levegő bejuthat az injekciós tűbe és a tartályba, a következő művelet a levegőbuborékok eltávolítása. Ezt légtelenítésnek hívják.

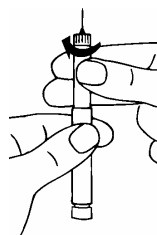
Tartsa a Viraferon többadagos injekciós tollat az injekciós tűvel felfelé.

Kocogtassa meg az ujjával a tartály oldalát, hogy az esetleges levegőbuborékok feljussanak a tartály tetejére, közvetlenül az injekciós tű alá (I ábra).



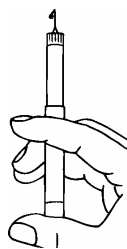
I ábra

Tartsa az injekciós tollat a tollszárnál és forgassa a tartályt a J ábrán látható módon a nyíl irányába (az óramutató járásának megfelelően), amíg kattánást nem érez.



J ábra

Az injekciós tollat felfelé tartva nyomja be teljesen a nyomógombot és figyelje, hogy a Viraferon injekció egy cseppje megjelenik-e az injekciós tű hegyén. (Figyelje meg a K ábrán az injekciós tű hegyén a cseppet.)

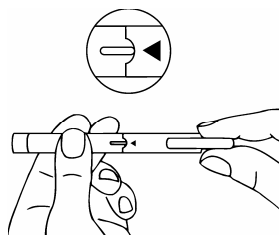


K ábra

Ha nem jelenik meg csepp, vegyen elő egy másik injekciós tollat, és vigye vissza a hibás injekciós tollat a forgalmazóhoz.

Megjegyzés: Légtelenítés után maradhat egy kevés levegő az injekciós tollban, ez azonban lényegtelen, ugyanis az injekciós tűből eltávolította a levegőt, így az adag pontos lesz.

Helyezze vissza a Viraferon többadagos injekciós tollra a kupakot úgy, hogy a „háromszög” az adagjelzővel szemben álljon az L ábrán látható módon.

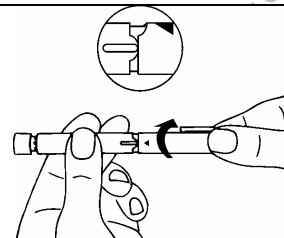


L ábra

Az injekciós toll most elő van készítve a dózis beállításához. A következő lépéshez tartsa az injekciós tollat a tollszár közepénél. Ebben a helyzetben akadálytalanul elmozdulhat a nyomógomb, így beállítható a pontos dózis.

A megfelelő adag beállításához az egyik kezével a tollszárnál megfogva tartsa vízszintesen az injekciós tollat. A másik kezével forgassa a kupakot az M ábrán látható nyílnek megfelelően az óramutató járásával azonos irányba. A nyomógomb kiemelkedését fogja tapasztalni, és láthatóvá válik a beállított adag. A pontos adag beállításához forgassa el a kupakot annyiszor, ahányszor az alábbiak diktálják:

A „fordulatok” és a „kattanások” száma	Megfelelő adagok (millió NE) a Viraferon többadagos injekciós tollban, 18 millió NE/injekciós tollra vonatkozóan



M ábra

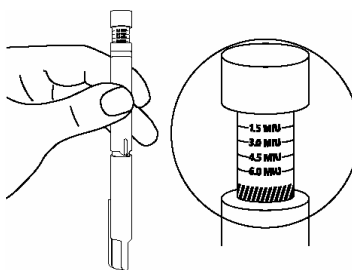
1 teljes fordulat (5 kattanás)	1,5
6 kattanás	1,8
7 kattanás	2,1
8 kattanás	2,4
9 kattanás	2,7
2 teljes fordulat (10 kattanás)	3
11 kattanás	3,3
12 kattanás	3,6
13 kattanás	3,9
14 kattanás	4,2
3 teljes fordulat (15 kattanás)	4,5
16 kattanás	4,8
17 kattanás	5,1
18 kattanás	5,4
19 kattanás	5,7

4 teljes fordulat (20 kattanás)*

6

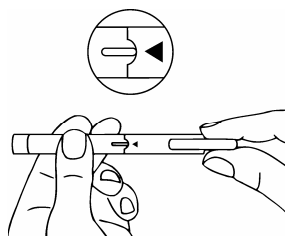
*4 teljes fordulat az egy injekcióval maximálisan beadható dózis. A toll tartalma (18 millió NE) 1,5 - 6 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 1,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A beállított adag a nyomógombskáláról olvasható le (lásd alább az N ábrán). A teljes fordulatoknak megfelelő adagok beállításához a skála a megfelelő adaghoz tartozó jelzést kell, hogy mutassa. A kattanásoknak megfelelő, köztes adagok beállításához a nyomógombskálának a két teljes fordulatot jelző vonalak között kell állnia. Ellenőrizze, hogy a pontos adagot állította-e be.



N ábra

A kupak minden egyes, teljes körbeforgatása után ellenőrizze, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben áll-e (lásd O ábrát). Ha nem megfelelő adagot állított be, egyszerűen forgassa visszafelé a kupakot (az óramutató járásával ellentétesen), ameddig csak lehetséges és a nyomógomb teljesen visszatér alaphelyzetébe, majd kezdje előlről a műveletet. Amint sikerült beállítani a pontos adagot, Ön készen áll az injekció beadására.



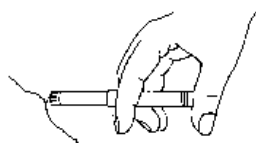
O ábra

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Egyik kezével csípje össze a bőrét. Másik kezével vegye fel az injekciós tollat és tartsa úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt kb. 45°-os szögben a ráncba emelt bőrbe.

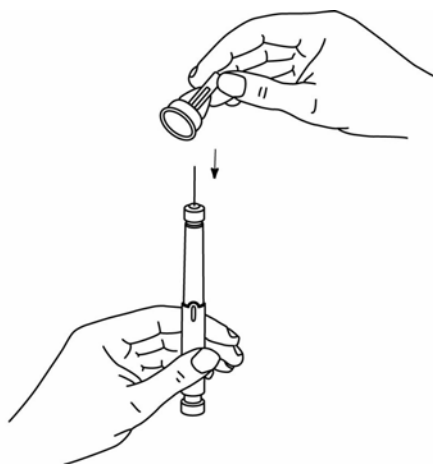
A nyomógombot teljesen nyomja be (lásd P ábrát).



P ábra

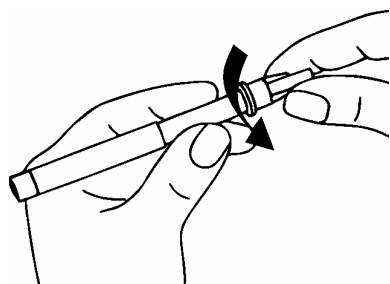
A nyomógombot benyomva tartva hagyja néhány másodpercig az injekciós tűt beszúrva, hogy a Viraferon injekció eloszolhasson a bőr alatt, majd ezt követően húzza ki.

Helyezze vissza a külső injekciós tűkupakot (lásd Q ábrát).

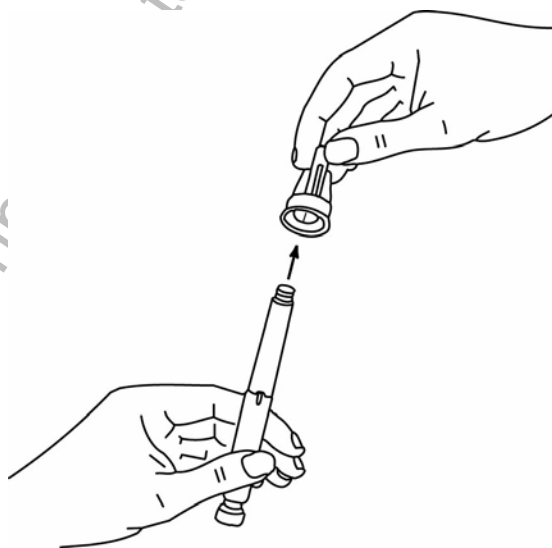


Q ábra

Az óramutató járásával ellentétesen forgatva teljesen csavarja le az injekciós tű szerelékét az R ábrának megfelelően. Ezt követően vegye le az injekciós tollról és a védőkupakkal együtt dobja ki az injekciós tűt (lásd S ábrát).

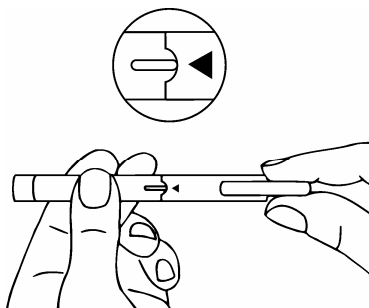


R ábra



S ábra

Helyezze vissza az injekciós tollra a kupakot ismét úgy, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben álljon a T ábrának megfelelően. Ezt követően tegye vissza az injekciós tollat a hűtőszekrénybe.



T ábra

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 30 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelték a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt. Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.
- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe. Amennyiben nőpartner nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerától.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határoz meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyermekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallásvésztes, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vörvizesgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véráldadáshoz szükséges) vérlemezkék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámlások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vörvizesgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („láz hólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizelet, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüszőgég, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevértések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelet inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán számoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyalkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban számoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyait érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

Az injekciós toll legfeljebb 4 hétig használható, ezt követően el kell dobni. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25 °C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt.

A gyógyszeradagtól függően több injekciós tű és törlőkendő is megmaradhat a csomagolásban. Ezeket megfelelő módon, biztonságosan dobja ki.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 30 millió NE/toll.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon többadagos injekció, injekciós tollban gyógyszerformában kerül forgalomba

A tiszta és szintelen oldat üvegpatronban van.

A toll tartalma (30 millió NE) 2,5 - 10 millió NE-enként adagolható.

A toll legfeljebb 12 adag egyenként 2,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A Viraferon három különböző kiszerezési egységben kerül forgalomba:

Viraferon 30 millió NE/toll injekció:

- A doboz tartalma 1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő
- A doboz tartalma 2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő
- A doboz tartalma 8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel: + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

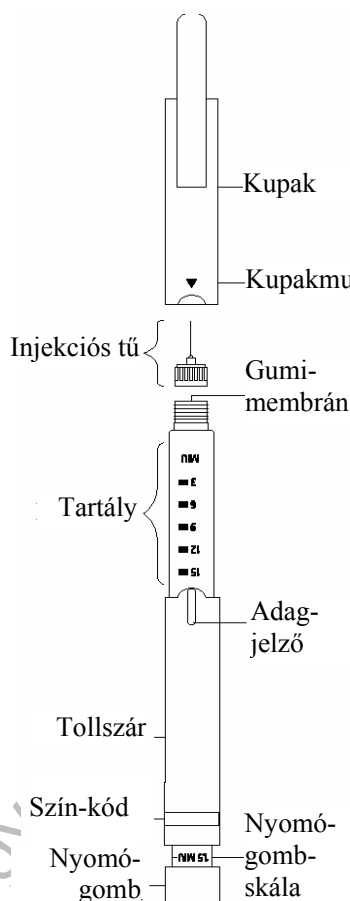
Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon többadagos injekciós toll
- injekciós tű a szubkután injekció beadásához (a csomagban mellékelve)
- törülőkendő

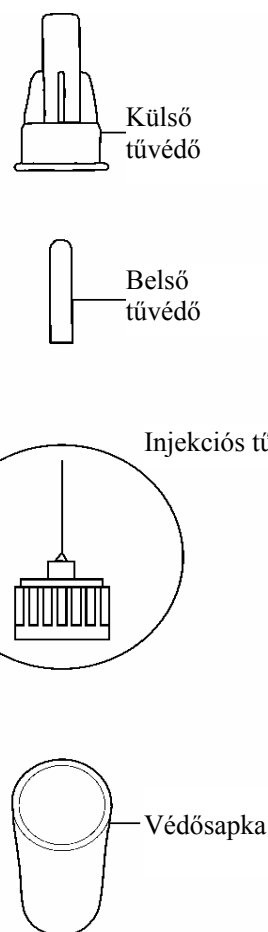
Mossa meg alaposan a kezét. A csomagolásban mellékelt injekciós tűket kizárólag a Viraferon beadásához használja. Minden egyes adagot új tűvel adjon be. Ügyeljen arra, hogy az oldat beadáskor szobahőmérsékletű legyen.

Az injekciós toll és az injekciós tű részeit az A és a B ábrák szemléltetik. A legfontosabb részek az alábbiak:

- A nyomógombskála jelzi a beállított dózis nagyságát.
- Az injekciós tollat kupakjával felfelé tartva a kék színkódsáv és a nyomógomb a készülék alján helyezkednek el.
- A kupakot csak akkor lehet teljesen az injekciós tollra helyezni, ha a kupakmutató háromszög alakú jelzése a tollszár adagjelzőjével egy vonalban van.



A ábra



B ábra

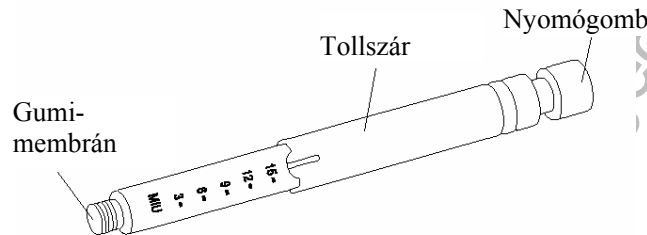
A Viraferon dózisának beállítása

Az esedékes gyógyszeradag beadása előtt kb. fél órával vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, hogy az oldat az injekciós tollban szobahőmérsékletre melegedjen a befecskendezésig.

Ha készen áll az injekció beadására, készítse elő az injekciós tollat a következőképpen:

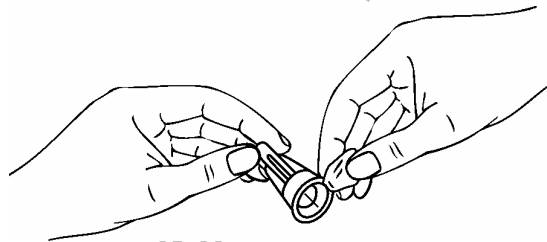
Ellenőrizze beadás előtt, hogy tiszta és szintelen-e a Viraferon injekció. Ha nem egyöntetűen áttetsző, vagy részecskéket tartalmaz, ne használja.

Húzza le az injekciós tollról a kupakot, majd fertőtlenítse a gumimembránt (lásd C ábra) az egyik törülőkendővel.



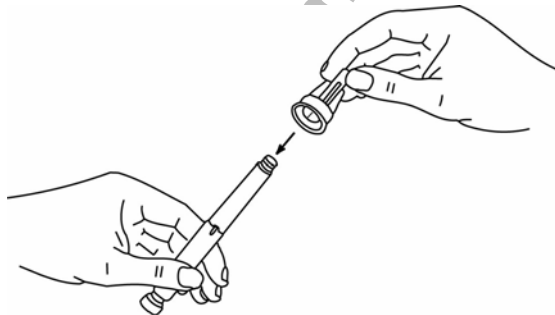
C ábra

Távolítsa el az injekciós tű védősapkáját. Ügyeljen arra, hogy a védősapka eltávolításakor szabadabbá váljék az injekciós tű hátsó vége (lásd D ábra).

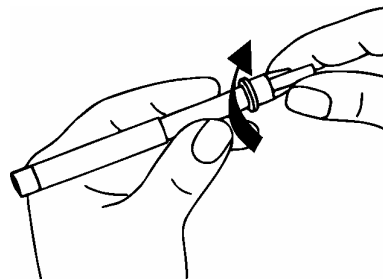


D ábra

Óvatosan illessze rá az injekciós tűt az injekciós tollra az E ábrán látható módon. (Figyelje meg, hogy az injekciós tű hátsó vége eközben átszúrja az imént fertőtlenített gumimembránt.) Az injekciós tűt az óramutató járásával egyező irányban csavarja szorosan az injekciós tollra (lásd F ábra).

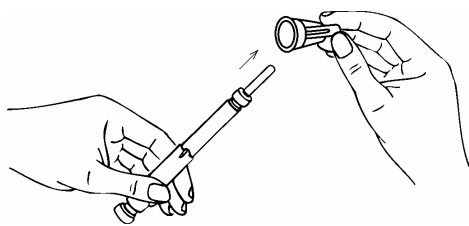


E ábra

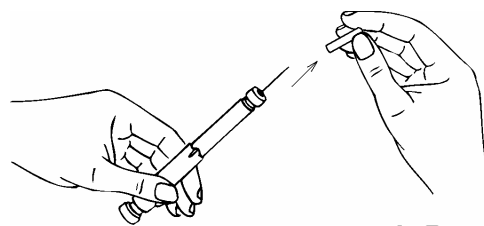


F ábra

Először húzza le a külső injekciós tűkupakot (G ábra). Ezután óvatosan húzza le a belső injekciós tűkupakot – ügyelve arra, hogy ekkor szabadabbá váljék az injekciós tű (H ábra). A külső injekciós tűkupakot tartsa meg, mert később szükség lesz rá.



G ábra

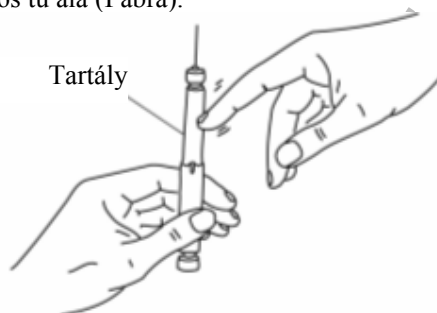


H ábra

Az injekciós toll most már használatra kész. Mivel a tárolás ideje alatt kis mennyiségű levegő bejuthat az injekciós tűbe és a tartályba, a következő művelet a levegőbuborékok eltávolítása. Ezt légtelenítésnek hívják.

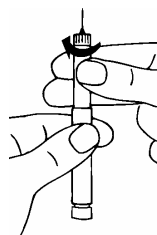
Tartsa a Viraferon többadagos injekciós tollat az injekciós tűvel felfelé.

Kocogtassa meg az ujjával a tartály oldalát, hogy az esetleges levegőbuborékok feljussanak a tartály tetejére, közvetlenül az injekciós tű alá (I ábra).



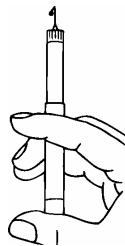
I ábra

Tartsa az injekciós tollat a tollszárnál és forgassa a tartályt a J ábrán látható módon a nyíl irányába (az óramutató járásának megfelelően), amíg kattánást nem érez.



J ábra

Az injekciós tollat felfelé tartva nyomja be teljesen a nyomógombot és figyelje, hogy a Viraferon injekció egy cseppje megjelenik-e az injekciós tű hegyén. (Figyelje meg a K ábrán az injekciós tű hegyén a cseppet.)

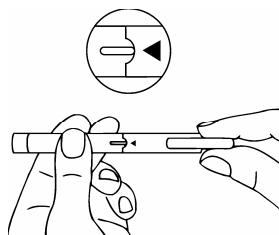


K ábra

Ha nem jelenik meg csepp, vegyen elő egy másik injekciós tollat, és vigye vissza a hibás injekciós tollat a forgalmazóhoz.

Megjegyzés: Légtelenítés után maradhat egy kevés levegő az injekciós tollban, ez azonban lényegtelen, ugyanis az injekciós tűből eltávolította a levegőt, így az adag pontos lesz.

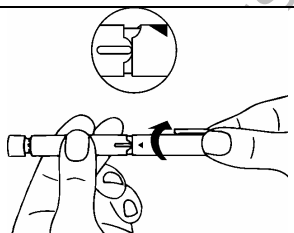
Helyezze vissza a Viraferon többadagos injekciós tollra a kupakot úgy, hogy a „háromszög” az adagjelzővel szemben álljon az L ábrán látható módon.



L ábra

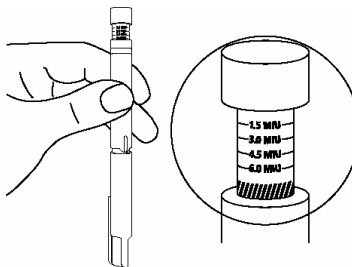
Az injekciós toll most elő van készítve a dózis beállításához. A következő lépéshez tartsa az injekciós tollat a tollszár közepénél. Ebben a helyzetben akadálytalanul elmozdulhat a nyomógomb, így beállítható a pontos dózis.

A megfelelő adag beállításához az egyik kezével a tollszárnál megfogva tartsa vízszintesen az injekciós tollat. A másik kezével forgassa a kupakot az M ábrán látható nyílnek megfelelően az óramutató járásával azonos irányba. A nyomógomb kiemelkedését fogja tapasztalni, és láthatóvá válik a beállított adag. A pontos adag beállításához forgassa el a kupakot annyiszor, ahányszor az alábbiak diktálják:

A „fordulatok” és a „kattanások” száma	Megfelelő adagok (millió NE) a Viraferon többadagos injekciós tollban, 30 millió NE/injekciós tollra vonatkozóan	
1 teljes fordulat (5 kattanás)	2,5	 M ábra
6 kattanás	3	
7 kattanás	3,5	
8 kattanás	4	
9 kattanás	4,5	
2 teljes fordulat (10 kattanás)	5	
11 kattanás	5,5	
12 kattanás	6	
13 kattanás	6,5	
14 kattanás	7	
3 teljes fordulat (15 kattanás)	7,5	
16 kattanás	8	
17 kattanás	8,5	
18 kattanás	9	
19 kattanás	9,5	
4 teljes fordulat (20 kattanás) *	10	

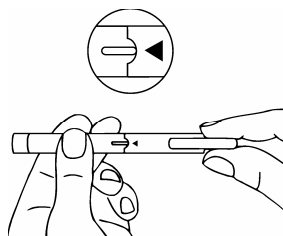
*4 teljes fordulat az egy injekcióval maximálisan beadható dózis. A toll tartalma (30 millió NE) 2,5 - 10 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 2,5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A beállított adag a nyomógombskáláról olvasható le (lásd alább az N ábrán). A teljes fordulatoknak megfelelő adagok beállításához a skála a megfelelő adaghoz tartozó jelzést kell, hogy mutassa. A kattanásoknak megfelelő, közttes adagok beállításához a nyomógombskálának a két teljes fordulatot jelző vonalak között kell állnia. Ellenőrizze, hogy a pontos adagot állította-e be.



N ábra

A kupak minden egyes, teljes körbeforgatása után ellenőrizze, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben áll-e (lásd O ábrát). Ha nem megfelelő adagot állított be, egyszerűen forgassa visszafelé a kupakot (az óramutató járásával ellentétesen), ameddig csak lehetséges és a nyomógomb teljesen visszatér alaphelyzetébe, majd kezdje előlről a műveletet. Amint sikerült beállítania a pontos adagot, Ön készen áll az injekció beadására.



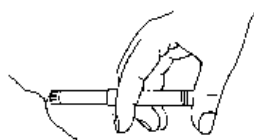
O ábra

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Egyik kezével csípje össze a bőrét. Másik kezével vegye fel az injekciós tollat és tartsa úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt kb. 45°-os szögben a ráncba emelt bőrbe.

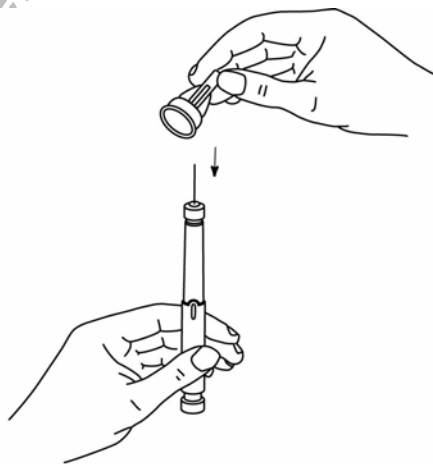
A nyomógombot teljesen nyomja be (lásd P ábrát).



P ábra

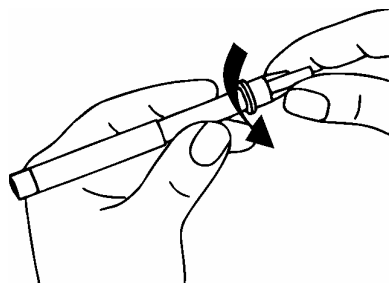
A nyomógombot benyomva tartva hagyja néhány másodpercig az injekciós tűt beszúrva, hogy a Viraferon injekció eloszolhasson a bőr alatt, majd ezt követően húzza ki.

Helyezze vissza a külső injekciós tűkupakot (lásd Q ábrát).

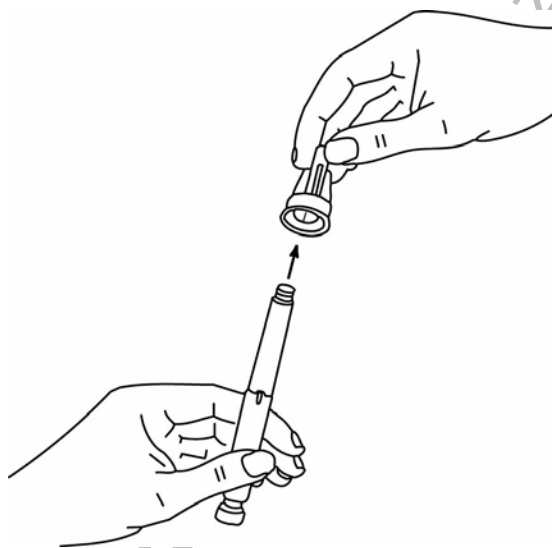


Q ábra

Az óramutató járásával ellentétesen forgatva teljesen csavarja le az injekciós tű szerelékét az R ábrának megfelelően. Ezt követően vegye le az injekciós tollról és a védőkupakkal együtt dobja ki az injekciós tűt (lásd S ábrát).

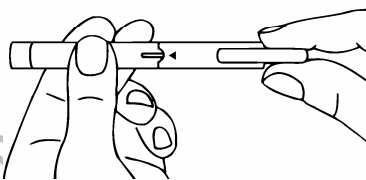
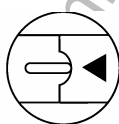


R ábra



S ábra

Helyezze vissza az injekciós tollra a kupakot ismét úgy, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben álljon a T ábrának megfelelően. Ezt követően tegye vissza az injekciós tollat a hűtőszekrénybe.



T ábra

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Viraferon 60 millió NE többadagos injekció, injekciós tollban Interferon alfa-2b

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viraferon és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viraferon alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Viraferont?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viraferont tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRAFERON ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Viraferon (interferon alfa-2b) módosítja az immunrendszer működését és ezáltal elősegíti, hogy a szervezet leküzdhesse a fertőzéseket és a súlyos betegségeket. A Viraferon felnőtt betegekben a krónikus hepatitis B vagy C kezelésére adható, melyek a máj vírusos fertőzései.

A Viraferont ribavirinnel kombinációban alkalmazzák olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akiket korábban nem kezeltek a krónikus hepatitis C miatt.

2. TUDNIVALÓK A VIRAFERON ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Viraferont

- ha allergiás (túlérzékeny) az interferonra vagy a Viraferon egyéb összetevőjére.
- ha Ön súlyos szívbetegségben szenved.
- ha Önnek beszűkült a vese- vagy a májműködése.
- ha Önnek előrehaladott, dekompenzált (kezeléssel nem uralható) májbetegsége van.
- ha Önnek hepatitise van, és az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel a közelmúltban kezelték (a rövid időtartamú, kortizontípusú gyógyszerrel folytatott kezelést leszámítva).
- ha a kórelőzményében rángógörcsök (konvulziók) szerepelnek.
- ha a kórelőzményében autoimmun betegség szerepel, vagy szervátültetés után az immunrendszer működését gátló gyógyszert szed (az immunrendszer óvja a szervezetet a fertőzésektől).
- ha Önnek pajzsmirigybetege van, mely nincs megfelelően kezelve.

Gyermekek és serdülők:

- idegrendszeri vagy elmebeli problémája van, mint például a súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok.

A Viraferon fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne (lásd Terhesség).

- ha Önnek súlyos ideg- vagy elmebetegsége volt. Az interferon alfa-2b alkalmazása jelenleg fennálló, illetve a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai rendellenességek esetén gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd “Ne alkalmazza a Viraferont”).
- amennyiben Viraferon-kezelés alatt (lásd 4. pontban) Ön volt már depressziós, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki.
- ha Ön pikkelysömörben szenved – a Viraferon-kezelés ideje alatt súlyosbodhat e betegség.
- a Viraferon-kezelés ideje alatt átmenetileg fokozódhat a fertőzés kockázata. Forduljon orvosához, ha úgy véli, fertőzés van kialakulófélben Önnél.
- meghűléses vagy más légúti fertőzésre utaló panaszok, pl. láz, köhögés, légzési nehézség jelentkezésekor közölje azt orvosával.
- ha szokatlan vérzést vagy bőr alatti bevérvéseket észlel, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a kezelés ideje alatt súlyos allergiás panaszok jelentkeznek (nehézlégzés, légúti sípolás, csalánkiütés), haladéktalanul forduljon orvoshoz.
- ha Önt HIV-fertőzés miatt is kezelik, tanulmányozza át az **Egyéb gyógyszerek szedése** szakaszt.
- ha Ön szervátültetésben, vese- vagy májátültetésben, részesült, az interferon-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát. Feltétlenül beszéljen erről orvosával.

Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogínybetegségeket észlelte a Viraferon és ribavirin kombinációban részesülő betegeknél. A Viraferon és ribavirin kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Egyéves kezelés alatt sok gyermek nem nőtt vagy hízott az elvárt mértékben. Azonban a kezelést követő 6 hónapban ez a tendencia általában megfordult, bár a kezelés befejezését követő első évben néhány gyermek növekedési üteme nem tért vissza az eredetihez.

Közölje orvosával, ha Önnek korábban már volt szívinfarktusa vagy más szívbetegsége; ha a kórelőzményében szabálytalan légzés vagy tüdőgyulladás, véralvadási zavarok, máj-, pajzsmirigy- vagy cukorbetegség, magas vagy alacsony vérnyomás szerepel.

Közölje orvosával, ha depresszió vagy más pszichiátriai betegség, zavartsággal járó vagy eszméletlenséget okozó állapot; öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet miatt korábban bármikor kezelték.

Feltétlenül közölje orvosával, ha Ön Shosaikoto nevű kínai gyógynövény készítményt szed.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

A Viraferon fokozza más vegyületek idegrendszeri működéseket tompító hatásait és ezáltal álmoságot okozhat. Kérje orvosa vagy a gyógyszerész tanácsát, hogy a Viraferon-kezelés ideje alatt tanácsos-e alkohol tartalmú italokat fogyasztania, altatót, nyugtatót vagy erős hatású fájdalomcsillapítót bevennie.

Tájékoztassa orvosát, ha Ön asztma miatt teofillint vagy aminofillint szed, és említsen meg minden, jelenleg vagy a közelmúltban szedett készítményt (a vény nélkül kaphatókat is), mert a Viraferon-kezelés ideje alatt esetleg módosítani kell egyes gyógyszerek adagját.

HIV-vel is fertőzött betegek: A tejsavas acidózis és a májműködés hanyatlása a HIV egyik gyógymódjának, a HAART- (magas aktivitású vírusellenes kezelés – „Highly Active Anti-Retroviral Therapy”) kezelésnek a mellékhatásai. Ha Ön HAART-kezelésben részesül, a Viraferon és ribavirin kombináció hozzáadásával fokozódhat a tejsavas acidózis és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy az említett állapotok jelei vagy tünetei jelentkeznek-e Önnél (Feltétlenül olvassa el a ribavirin betegájékoztatóját is!). Ezenfelül, a Viraferon és ribavirin kombinációs terápiával és zidovudinnal kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvérsejtszám) kialakulásának a kockázata.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Viraferon egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viraferon-kezelés ideje alatt a vérnyomáscsökkenés elkerülése érdekében orvosa a megszokottnál nagyobb mennyiségű folyadék fogyasztását írhatja elő.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az interferonok vemhes kísérleti állatokon olykor vetélést okoztak. Az emberi terhességben kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön ribavirinnel együtt kapja a Viraferon, a ribavirin nagyon káros lehet a még meg nem született gyermekre, ezért mind a nő-, mind a férfibetegnek különös figyelmet kell fordítania a védekezésre amikor szexuális életet élnek, ha a teherbeesés lehetősége fennáll:

- amennyiben Ön fogamzóképes korú **lány**, vagy **nő**, terhességi tesztjének negatívnak kell lennie a kezelés előtt, a kezelés alatt minden hónapban, valamint a kezelés befejezését követő 4 hónap alatt.

Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 4 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

- amennyiben Ön ribavirint szedő **férfi**, óvszer alkalmazása nélkül ne létesítsen szexuális kapcsolatot terhes nővel. Az óvszer csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin bejusson a nő szervezetébe.

Amennyiben nőpartnerre nem terhes, de fogamzóképes korú, az Ön kezelése alatt, valamint kezelése befejezését követően 7 hónapig havonta ellenőrizni kell partnerét, terhes-e. Ezt megbeszélheti orvosával. Amennyiben Ön férfibeteg, Önnek és partnerének egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és a kezelés befejezését követő 7 hónapig. Ezt megbeszélheti orvosával.

Nem ismert, hogy e készítmény megjelenik-e az emberi anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Ön Viraferon szed. Ribavirinnel történő kombinációs kezelés esetén vegye figyelembe a ribavirint tartalmazó gyógyszerkészítmények megfelelő tájékoztató szövegét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen és gépeket se kezeljen, ha álmos, fáradt vagy zavart lesz a gyógyszerertől.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIRAFERONT

Kezelőorvosa kizárólag az Ön betegségének kezelésére rendelte a Viraferont, ezért ne adjon belőle másoknak.

Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelően határozta meg a Viraferon pontos adagját. Ez a kezelt betegség természetétől függően eltérő.

Ha Ön saját maga adja be a Viraferon injekciót, ellenőrizze, hogy a kiadott gyógyszer csomagolásán jól láthatóan feltüntették-e a beadandó dózist. Heti háromszori adagolás esetén másodnaponként a legcélszerűbb beadni az injekciókat.

A különböző betegségek kezelése esetén szokásos kezdő adagokat a következőkben ismertetjük. Ne feledje azonban, hogy a dózisszükséglet személyenként eltérő lehet, és a betegek sajátosságainak megfelelően az orvos módosíthatja a gyógyszeradagot:

Krónikus hepatitis B: 5-10 millió NE hetente háromszor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban.

Krónikus hepatitis C: *Felnőttek* - 3 millió NE hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban, vagy önmagában. *3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők* - 3 millió NE/m² hetente 3-szor (másodnaponként), szubkután (bőr alá adott) injekcióban, ribavirinnel való kombinációban. (Olvassa el a ribavirin Betegtájékoztatóját is.)

Orvosa a Viraferon más dózisát is rendelheti önmagában vagy más gyógyszerekkel (pl. ribavirinnel) együtt. Ha Önnek a Viraferon mellé más gyógyszert is rendeltek, tanulmányozza át az egyidejűleg alkalmazandó gyógyszer betegtájékoztatóját. Kezelőorvosa az Ön szükségleteinek megfelelő pontos adagolási rendet határozza meg. Ha a Viraferon alkalmazása során hatását túlzottan erősnek érzi, vagy a készítmény csekély hatásának bizonyul, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Szubkután alkalmazás:

A Viraferont általában szubkután injekcióban kell beadni. Más szóval, a Viraferont rövid injekciós tűvel kell közvetlenül a bőr alatt elhelyezkedő zsírszövetbe fecskendeznie. Ha Ön adja be magának az injekciót, megtanítják Önt az injekció elkészítésére és beadására. A tájékoztató részletes útmutatást nyújt a szubkután adagolásra (lásd a HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT a tájékoztató végén).

Az esedékes napokon mindig egy adag Viraferont kell adni. A Viraferont hetente háromszor, másodnaponként, pl. hétfőn, szerdán és pénteken kell beadni. Az interferonok szokatlan fáradtságérzést okozhatnak, ezért, ha Ön adja be magának az injekciót, vagy gyermeknek adja be, célszerű ezt az esti lefekvéskor megtennie.

A Viraferont pontosan a kezelőorvos útmutatásai szerint adagolja. Ne lépje túl a javasolt adagot, és az előírt ideig használja a Viraferont.

Ha az előírtnál több Viraferont alkalmazott

Mielőbb forduljon kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Viraferont

Ha Ön adja be magának az injekciókat, vagy Ön olyan gyermeket gondoz, aki Viraferon-kezelésben részesül, pótolja az injekciózást mielőbb, majd folytassa a kezelést az eredeti adagolási rend szerint. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha minden nap esedékes egy injekció és kimaradt egy napi adag, folytassa a kezelést másnap, a következő esedékes dózis beadásával. Ha szükségét érzi, kérje kezelőorvosa vagy a gyógyszerész tanácsát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viraferon is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nem törvényszerű, hogy a felsorolt mellékhatások Önön is mind fellépjenek, azonban a ténylegesen jelentkezők miatt orvosi kezelésre szorulhat.

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Viraferon-t szednek ribavirinnel kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

Gyermekegyógyászati alkalmazás: A gyerekek különösen hajlamosak depresszióra a Viraferon- és ribavirin-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A következő mellékhatások bármelyikének észlelésekor hagyja abba a Viraferon alkalmazását és haladéktalanul forduljon orvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi részlegét:

- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy a garat duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat; csalánkiütés, ájulás.

Ezek mind rendkívül súlyos mellékhatások. Ha ezek jelen vannak, lehet, hogy súlyos allergiás reakciót váltott ki a Viraferon. Emiatt sürgős orvosi kezelés, ill. kórházi ellátás válhat szükségessé. Ezek a rendkívül súlyos mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő.

A következő mellékhatások jelentkezésekor haladéktalanul forduljon orvoshoz:

- mellkasi fájdalom vagy tartós, erős köhögés; rendszertelen vagy szapora szívverés; légszomj, zavartság, éberség megtartásának nehezítettsége, zsibbadás vagy fonákérzés vagy fájdalom kézen/lábon; rángógörcsök; alvászavar, gondolkodási vagy összpontosítási zavar; kóros pszichés állapot; öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, viselkedés megváltozása, vagy (olykor mások irányában tanúsított) agresszív viselkedés, hallucinációk, heves gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; véres széklet vagy vizelet; intenzív orrvérzés; viaszszín sápadtság; magas vércukorszint, néhány hetes kezelés után jelentkező láz vagy borzongás, a derék- vagy vesetájon jelentkező fájdalom, a vizeletürítés nehezítetté válása, látási vagy látótéri probléma, hallászavar, hallásvesztés, a bőr vagy a nyálkahártyák nagyfokú vagy fájdalmas kivörösödése/kifekélyesedése.

Mindezek súlyos, sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatásokra figyelmeztethetnek. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a (fertőzések elleni védekezésben közreműködő) fehérvérsejtek, a (vasat és oxigént szállító) vörösvérsejtek, a (véralvadáshoz szükséges) vérlemezék számának és más laboratóriumi értékek elfogadható szinten tartása érdekében.

A Viraferon kezelés kezdeti szakában gyakran influenzaszerű panaszok jelentkeznek (láz, fáradtságérzés, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom és borzongás/hidegrázás). E panaszok enyhítésére orvosa paracetamol szedését javasolhatja.

További, lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legalább egynél):

az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, duzzanat és bőrpír vagy bőrsérülés, hajhullás, szédülés, étvágyingadozás, gyomor- vagy hasi fájdalom, hasmenés, émelygés, vírusfertőzés, depresszió, érzelmi labilitás, álmatlanság, szorongás, torokfájás és a nyelés fájdalmassá válása, fáradtság, borzongás/hidegrázás, láz, influenzaszerű reakció, általános rossz közérzet, fejfájás, testsúlycsökkenés, hányás, ingerlékenység, gyengeség, kedélyhullámzások, (olykor intenzív) köhögés, légszomj, viszketés, bőrszárazság, kiütés, hirtelen jelentkező heves izomfájdalom, ízületi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, a vérvizsgálat laboratóriumi eredményeinek változása, beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését. Néhány gyermeknél a növekedés üteme csökkent (testmagasság és testsúly).

Gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legalább egynél, de 10 betegből kevesebb mint egynél):

szomjúság, kiszáradás, magas vérnyomás, migrén, nyirokcsomó-duzzanat, kipirulás, menstruációs zavarok, libidócsökkenés, hüvelyi panaszok, emlőfájdalom, herefájdalom, pajzsmirigyproblémák, a fogínygyulladás, szájszárazság, a szájnyálkahártya vagy a nyelv gyulladása, kifekélyesedése; fogfájás vagy fogbetegségek, herpesz simplex („lázhólyagok”), az ízérzés megváltozása, gyomorpanaszok, emésztési zavar („gyomorégés”), székrekedés, májnagyobbodás (olykor súlyos májproblémák), laza széklet, gyermekeknél ágyba vizelet, melléküreg-gyulladás, hörghurut, szemfájdalom, könnycsatornát érintő betegségek, kötőhártya-gyulladás („piros szem”), izgatottság, álmoság, alvajárás, viselkedési problémák, idegesség, (olykor intenzív) orrdugulás vagy orrfolyás, tüsszögés, szapora légzés, a bőr sápadtsága/kivörösödése, bőr alatti bevérzések, kéz- és lábujjak rendkívüli hidegérzékenysége, eltérés a bőrön vagy körmökön, pikkelysömör (újjonnan kialakult vagy fennálló folyamat súlyosbodása), fokozott verejtékezés, erőteljes vizelet inger, finom remegés, a tapintásérzékelés csökkenése, ízületi gyulladás.

Ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből legalább egynél, de 1000 betegből kevesebb mint egynél):

tüdőgyulladás

Nagyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 betegből kevesebb mint egynél): alacsony vérnyomás, arcduzzanat, cukorbetegség, lábszárgörcs, hátfájdalom, veseproblémák, idegkárosodás, fogínyvérzés, aplasztikus anémia. Beszámoltak tiszta vörösvértest-apláziáról, egy olyan állapotról, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termelt vörösvértesteket. Ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány.

Nagyon ritkán beszámoltak sarcoidosissról (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség). Nagyon ritkán előfordult eszméletvesztés, különösen a nagy adagokkal kezelt idős betegeken. Beszámoltak szélütéses (agyérgörcsös) esetekről. A felsorolt panaszok/tünetek észlelésekor haladéktalanul forduljon orvosához.

A fogínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségeket, megváltozott elmeállapotot, eszméletvesztést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), a kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyalkahártya-duzzanatot vagy garatduzzanatot, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést (angioödéma), hörgőgörcsöt és súlyos, az egész testet érintő allergiás reakciót (anafilaxia) jelentettek, azonban ezek gyakorisága nem ismert.

Ezenkívül a Viraferonnal kapcsolatban beszámoltak Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómáról (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hátyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).

Az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetek is jelentkezhetnek egyes betegeknél. Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VIRAFERONT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Nem fagyasztható.

Az injekciós toll legfeljebb 4 hétig használható, ezt követően el kell dobni. A négy hetes időtartam alatt legfeljebb 48 órányi (két napi) 25 °C-os expozíció megengedett a hűtőszekrénybe való visszahelyezés nem szándékos mulasztásai miatt.

A gyógyszeradagtól függően több injekciós tű és törlőkendő is megmaradhat a csomagolásban. Ezeket megfelelő módon, biztonságosan dobja ki.

A címkén feltüntetett lejáratí idő után ne alkalmazza a Viraferont.

Ne alkalmazza a Viraferont, ha szemmel látható változásokat észlel a Viraferon készítményben.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viraferon

- A készítmény hatóanyaga a rekombináns interferon alfa-2b, 60 millió NE/toll.
- Egyéb összetevők: vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-edetát, nátrium-klorid, m-krezol, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viraferon többadagos injekció, injekciós tollban gyógyszerformában kerül forgalomba

A tiszta és szintelen oldat üvegpatronban van.

A toll tartalma (60 millió NE) 5 -20 millió NE-enként adagolható.

A toll legfeljebb 12 adag egyenként 5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A Viraferon három különböző kiszerelési egységben kerül forgalomba:

Viraferon 60 millió NE/toll injekció:

- A doboz tartalma 1 toll, 12 injekciós tű és 12 törlőkendő
- A doboz tartalma 2 toll, 24 injekciós tű és 24 törlőkendő
- A doboz tartalma 8 toll, 96 injekciós tű és 96 törlőkendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel: + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

HOGYAN ADJUK BE SAJÁT MAGUNKNAK A VIRAFERON INJEKCIÓT

A következő útmutatások alapján elsajátíthatja a Viraferon beadását. Olvassa végig gondosan az útmutatót, majd lépésről-lépésre hajtsa végre a műveleteket. Kezelőorvosa vagy a gondozónővér elmagyarázza, hogyan kell a Viraferont önmagának beadnia. Csakis abban az esetben vállalkozzék öninjekciózásra, ha tisztában van az öninjekciózási eljárással és annak előírásaival.

Előkészületek

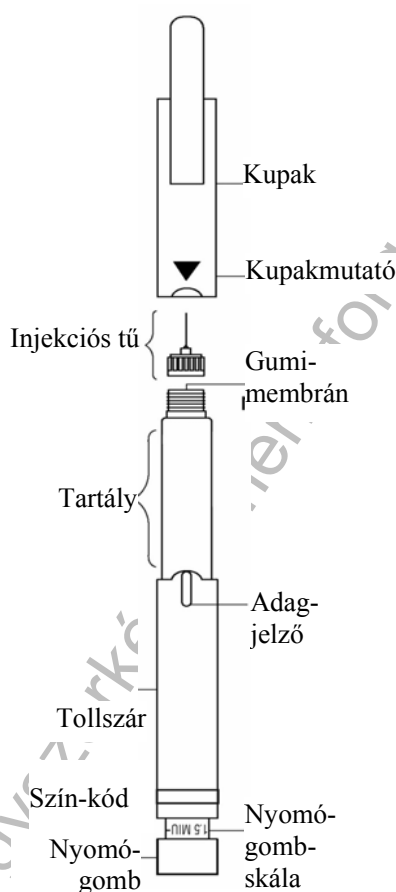
Gyűjtse össze a szükséges eszközöket:

- Viraferon többadagos injekciós toll
- injekciós tű a szubkután injekció beadásához (a csomagban mellékelve)
- törülőkendő

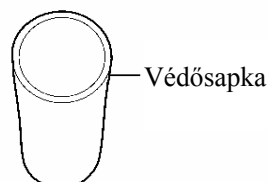
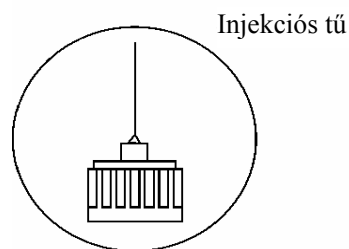
Mossa meg alaposan a kezét. A csomagolásban mellékelt injekciós tűket kizárólag a Viraferon beadásához használja. Minden egyes adagot új tűvel adjon be. Ügyeljen arra, hogy az oldat beadáskor szobahőmérsékletű legyen.

Az injekciós toll és az injekciós tű részeit az A és B ábrák szemléltetik. A legfontosabb részek az alábbiak:

- A nyomógombskála jelzi a beállított dózis nagyságát.
- Az injekciós tollat kupakjával felfelé tartva a rózsaszínű színkódsáv és a nyomógomb a készülék alján helyezkednek el.
- A kupakot csak akkor lehet teljesen az injekciós tollra helyezni, ha a kupakmutató háromszög alakú jelzése a tollszár adagjelzőjével egy vonalban van.



A ábra



B ábra

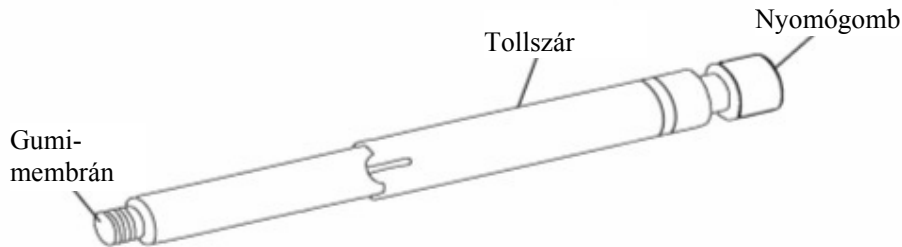
A Viraferon dózisának beállítása

Az esedékes gyógyszeradag beadása előtt kb. fél órával vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, hogy az oldat az injekciós tollban szobahőmérsékletre melegedjen a befecskendezésig.

Ha készen áll az injekció beadására, készítse elő az injekciós tollat a következőképpen:

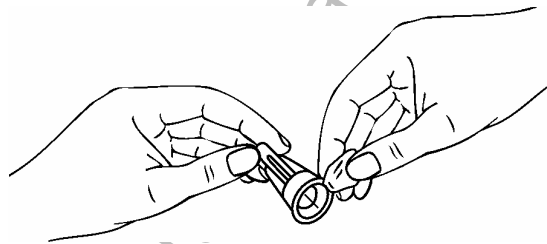
Ellenőrizze beadás előtt, hogy tiszta és színtelen-e a Viraferon injekció. Ha nem egyöntetűen áttetsző, vagy részecskéket tartalmaz, ne használja.

Húzza le az injekciós tollról a kupakot, majd fertőtlenítse a gumimembránt (lásd C ábra) az egyik törülközővel.



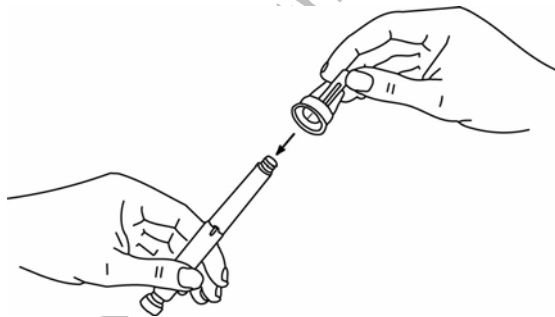
C ábra

Távolítsa el az injekciós tű védősapkáját. Ügyeljen arra, hogy a védősapka eltávolításakor szabadabbá váljon az injekciós tű hátsó vége (lásd D ábra).

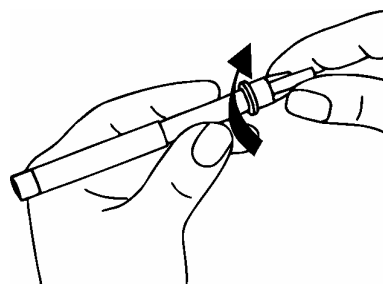


D ábra

Óvatosan illessze rá az injekciós tűt az injekciós tollra az E ábrán látható módon. (Figyelje meg, hogy az injekciós tű hátsó vége eközben átszúrja az imént fertőtlenített gumimembránt.) Az injekciós tűt az óramutató járásával egyező irányban csavarja szorosan az injekciós tollra (lásd F ábra).

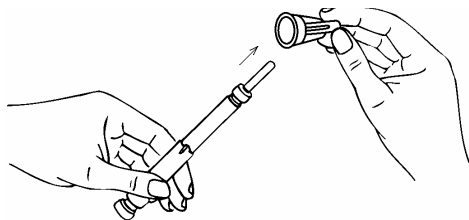


E ábra

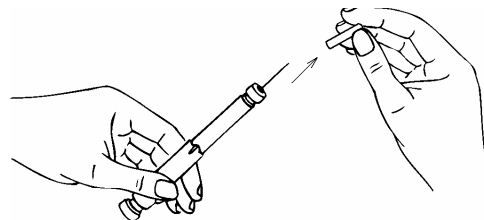


F ábra

Először húzza le a külső injekciós tűkupakot (G ábra). Ezután óvatosan húzza le a belső injekciós tűvédőt – ügyelve arra, hogy ekkor szabadabbá váljon az injekciós tű (H ábra). A külső injekciós tűkupakot tartsa meg, mert később szükség lesz rá.



G ábra

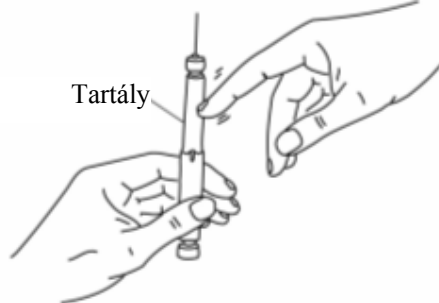


H ábra

Az injekciós toll most már használatra kész. Mivel a tárolás ideje alatt kis mennyiségű levegő bejuthat az injekciós tűbe és a tartályba, a következő művelet a levegőbuborékok eltávolítása. Ezt légtelenítésnek hívják.

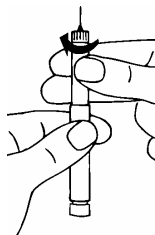
Tartsa a Viraferon többadagos injekciós tollat az injekciós tűvel felfelé.

Kocogtassa meg az ujjával a tartály oldalát, hogy az esetleges levegőbuborékok feljussanak a tartály tetejére, közvetlenül az injekciós tű alá (I ábra).



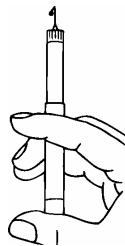
I ábra

Tartsa az injekciós tollat a tollszárnál és forgassa a tartályt a J ábrán látható módon a nyíl irányába (az óramutató járásának megfelelően), amíg kattánást nem érez.



J ábra

Az injekciós tollat felfelé tartva nyomja be teljesen a nyomógombot és figyelje, hogy a Viraferon injekció egy cseppje megjelenik-e az injekciós tű hegyén. (Figyelje meg a K ábrán az injekciós tű hegyén a cseppet.)

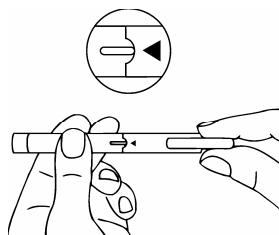


K ábra

Ha nem jelenik meg csepp, vegyen elő egy másik injekciós tollat, és vigye vissza a hibás injekciós tollat a forgalmazóhoz.

Megjegyzés: Légtelenítés után maradhat egy kevés levegő az injekciós tollban, ez azonban lényegtelen, ugyanis az injekciós tűből eltávolította a levegőt, így az adag pontos lesz.

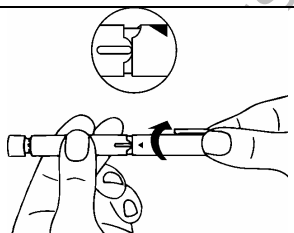
Helyezze vissza a Viraferon többadagos injekciós tollra a kupakot úgy, hogy a „háromszög” az adagjelzővel szemben álljon az L ábrán látható módon.



L ábra

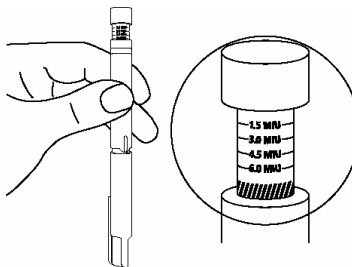
Az injekciós toll most elő van készítve a dózis beállításához. A következő lépéshez tartsa az injekciós tollat a tollszár közepénél. Ebben a helyzetben akadálytalanul elmozdulhat a nyomógomb, így beállítható a pontos dózis.

A megfelelő adag beállításához az egyik kezével a tollszárnál megfogva tartsa vízszintesen az injekciós tollat. A másik kezével forgassa a kupakot az M ábrán látható nyílnek megfelelően az óramutató járásával azonos irányba. A nyomógomb kiemelkedését fogja tapasztalni, és láthatóvá válik a beállított adag. A pontos adag beállításához forgassa el a kupakot annyiszor, ahányszor az alábbiak diktálják:

A „fordulatok” és a „kattanások” száma	Megfelelő adagok (millió NE) a Viraferon többadagos injekciós tollban, 60 millió NE/injekciós tollra vonatkozóan	
1 teljes fordulat (5 kattanás)	5	 M ábra
6 kattanás	6	
7 kattanás	7	
8 kattanás	8	
9 kattanás	9	
2 teljes fordulat (10 kattanás)	10	
11 kattanás	11	
12 kattanás	12	
13 kattanás	13	
14 kattanás	14	
3 teljes fordulat (15 kattanás)	15	
16 kattanás	16	
17 kattanás	17	
18 kattanás	18	
19 kattanás	19	
4 teljes fordulat (20 kattanás)*	20	

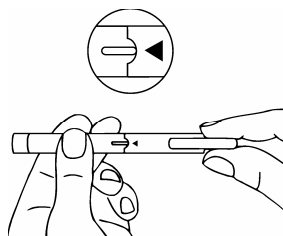
*4 teljes fordulat az egy injekcióval maximálisan beadható dózis. A toll tartalma (60 millió NE) 5 -20 millió NE-enként adagolható. A toll legfeljebb 12 adag egyenként 5 millió NE-nyi dózis beadására alkalmas, maximum 4 hét alatt.

A beállított adag a nyomógombskáláról olvasható le (lásd alább az N ábrán). A teljes fordulatoknak megfelelő adagok beállításához a skála a megfelelő adaghoz tartozó jelzést kell, hogy mutassa. A kattanásoknak megfelelő, közties adagok beállításához a nyomógombskálának a két teljes fordulatot jelző vonalak között kell állnia. Ellenőrizze, hogy a pontos adagot állította-e be.



N ábra

A kupak minden egyes, teljes körbeforgatása után ellenőrizze, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben áll-e (lásd O ábrát). Ha nem megfelelő adagot állított be, egyszerűen forgassa visszafelé a kupakot (az óramutató járásával ellentétesen), ameddig csak lehetséges és a nyomógomb teljesen visszatér alaphelyzetébe, majd kezdje előlről a műveletet. Amint sikerült beállítania a pontos adagot, Ön készen áll az injekció beadására.



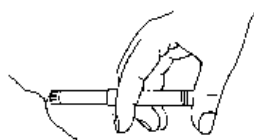
O ábra

Az injekció beadása

Válassza ki az injekció beadásának helyét. Erre a célra azok a testtájak a legmegfelelőbbek, ahol zsírréteg található a bőr és az izomzat között: comb, a felkar külső felszíne (szükség lehet más segítségére ennek a testtájnak a használatakor), has (a köldök és a derékvonal kivételével). Ha Ön kivételesen vékony testalkatú, a combjába vagy felkarja külső felszínébe adja be az injekciót. Minden alkalommal máshová kell beadni az injekciót.

Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét. Várja meg, amíg megszárad a terület. Egyik kezével csípje össze a bőrét. Másik kezével vegye fel az injekciós tollat és tartsa úgy, mintha az ceruza lenne. Szúrja a tűt kb. 45°-os szögben a ráncba emelt bőrbe.

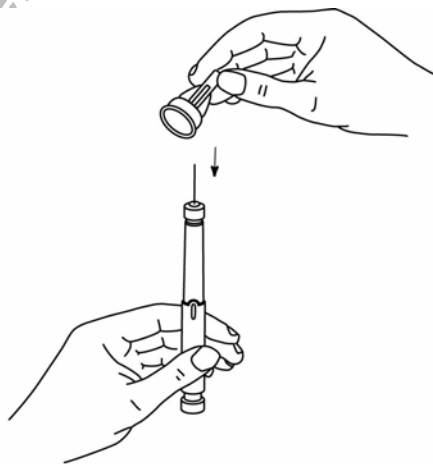
A nyomógombot teljesen nyomja be (lásd P ábrát).



P ábra

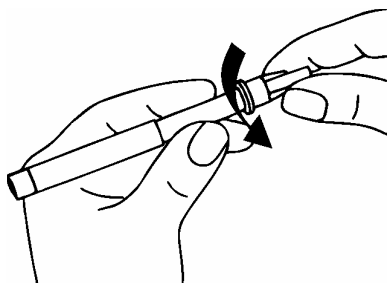
A nyomógombot benyomva tartva hagyja néhány másodpercig az injekciós tűt beszúrva, hogy a Viraferon injekció eloszolhasson a bőr alatt, majd ezt követően húzza ki.

Helyezze vissza a külső injekciós tűkupakot (lásd Q ábrát).

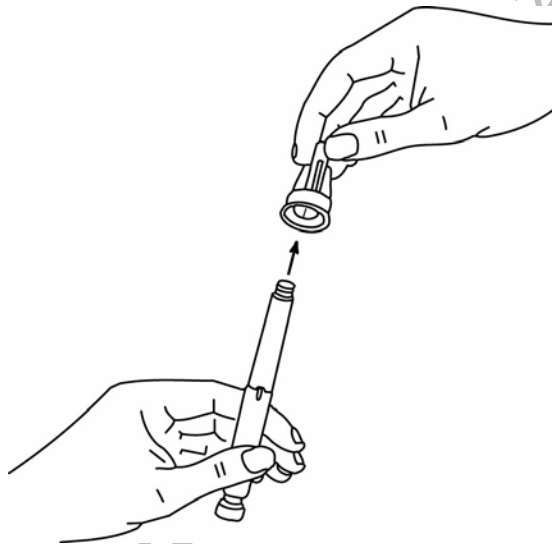


Q ábra

Az óramutató járásával ellentétesen forgatva teljesen csavarja le az injekciós tű szerelékét az R ábrának megfelelően. Ezt követően vegye le az injekciós tollról és a védőkupakkal együtt dobja ki az injekciós tűt (lásd S ábrát).

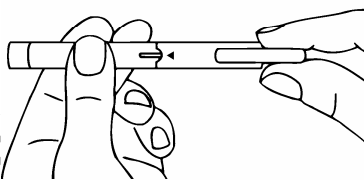
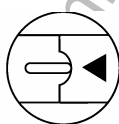


R ábra



S ábra

Helyezze vissza az injekciós tollra a kupakot ismét úgy, hogy a háromszögjelzés az adagjelzővel szemben álljon a T ábrának megfelelően. Ezt követően tegye vissza az injekciós tollat a hűtőszekrénybe.



T ábra