

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 1 milijonas TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 1 milijonas TV alfa-2b-interferono miltelių, gaunamų rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Praskiedus, 1 ml yra 1 milijonas TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatant B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitas B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie

simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei, gydant Viraferon, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai

kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Derėtų tinkamai paskiepyti (nuo hepatitų A ir B) tuos pacientus, kurie nuolatos ar pakartotinai gauna žmogaus plazmos albumino.

Įprastos priemonės, kurių reikia laikytis, apsisaugant nuo infekcijų, kylančių naudojant iš žmogaus kraujo ar plazmos pagamintus medicininius preparatus, yra: donorų atranka, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl infekcijos rodmenų ir efektyvių gamybos procesų, kurių pagalba būtų nukenksminami ar pašalinami virusai, įdiegimas. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus medicininius preparatus, galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustomiems virusams ir kitiems patogenams.

Apie virusų pernešimą su albuminais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą paskyrus pacientui Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima susieti pacientą su preparato serijos numeriu.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą, buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C arba gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus, skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų decompensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad, gydant Viraferon, jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jeigu ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė

gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į pastebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslingas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas [§] Hipertirodizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai [§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai [§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas

Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Šnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klonu, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairius sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau, negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduooda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingą metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie lignonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtinio aktyvumu B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtinio hepatito C sergantys lignoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti lignoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių lignonų gydyti vienerius metus. Visi lignoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys lignonų grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtinio hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus lignonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų lignonų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, lignoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei lignoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicinas,
Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Žmogaus albumino tirpalas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošus tirpalą, reikia suvartoti nedelsiant, tačiau cheminis ir fizinis stabilumas, laikant 25°C temperatūroje, išlieka 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).
Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu gabenimo reikmėms ir (ar), siekiant palengvinti naudojimą ambulatorinėmis sąlygomis, neparuoštą preparatą prieš vartojant galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei preparatas per 4 savaites nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

24 mg miltelių, atitinkančių 1 milijoną TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo), 1 injekciniu švirkštu, 2 injekcinėmis adatomis ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Injekcinio tirpalo, skirto parenteraliniam vartojimui, paruošimas iš Viraferon miltelių: Viraferon milteliai yra buteliukuose po 1 milijoną TV/ml vienai dozei. Viena buteliuke esanti dozė turi būti skiedžiama 1 ml injekcinio vandens. Paruoštas tirpalas yra izotoninis, skirtas parenteraliniam vartojimui.

Siekiant išvengti mikrobiologinio užteršimo, paruošimo metu reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių (žr. pakuotės lapelį).

Steriliu švirkštu ir adata išvirkškite 1 ml injekcinio vandens į buteliuką su Viraferon milteliais. Atsargiai sukrėskite, kad milteliai gerai ištirptų. Reikalinga dozė įtraukiama steriliu švirkštu ir sušvirkščinama.

Kaip ir visiems parenteraliniams medicininiams produktams, prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Praskiedus gautas tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 3 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono miltelių, gaunamų rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Praskiedus, 1 ml yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatant B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiama pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitas B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2/3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2/3/4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie

simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonu (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Bet kuris ligonis, kuriam, gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai

kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Derėtų tinkamai paskiepyti (nuo hepatitų A ir B) tuos pacientus, kurie nuolatos ar pakartotinai gauna žmogaus plazmos albumino.

Įprastos priemonės, kurių reikia laikytis, apsisaugant nuo infekcijų, kylančių naudojant iš žmogaus kraujo ar plazmos pagamintus medicininius preparatus, yra: donorų atranka, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl infekcijos rodmenų ir efektyvių gamybos procesų, kurių pagalba būtų nukenksminami ar pašalinami virusai, įdiegimas. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus medicininius preparatus, galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustomiems virusams ir kitiems patogenams.

Apie virusų pernešimą su albuminais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą paskyrus pacientui Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima susieti pacientą su preparato serijos numeriu.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C arba gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų decompensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė

gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į pastebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslingas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas [§] Hipertirodizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai [§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai [§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas

Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Šnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduooda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranką pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu

	Tyrimas 1 ¹			Tyrimas 2 ²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicinas,
Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Žmogaus albumino tirpalas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošus tirpalą, reikia suvartoti nedelsiant, tačiau cheminis ir fizinis stabilumas, laikant 25°C temperatūroje, išlieka 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).
Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu gabenimo reikmėms ir (ar), siekiant palengvinti naudojimą ambulatorinėmis sąlygomis, neparuoštą preparatą prieš vartojant galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei preparatas per 4 savaites nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

24 mg miltelių, atitinkančių 3 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo), 1 injekciniu švirkštu, 2 injekcinėmis adatomis ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Arba

24 mg miltelių, atitinkančių 3 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo). Pakuotėje yra 6 rinkiniai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Injekcinio tirpalo, skirto parenteraliniam vartojimui, paruošimas iš Viraferon miltelių: Viraferon milteliai yra buteliukuose po 3 milijonus TV/ml vienai dozei. Viena buteliuke esanti dozė turi būti skiedžiama 1 ml injekcinio vandens. Paruoštas tirpalas yra izotoninis, skirtas parenteraliniam vartojimui.

Siekiant išvengti mikrobiologinio užteršimo, paruošimo metu reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių (žr. pakuotės lapelį).

Steriliu švirkštu ir adata išvirkškite 1 ml injekcinio vandens į buteliuką su Viraferon milteliais. Atsargiai sukrėskite, kad milteliai gerai ištirptų. Reikalinga dozė įtraukiama steriliu švirkštu ir sušvirkščiama.

Kaip ir visiems parenteraliniams medicininiams produktams, prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Praskiedus gautas tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 5 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono miltelių, gaunamų rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Praskiedus, 1 ml yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties..

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiama pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitas B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas kartu ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie

simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei, gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimirkų ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai

kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Derėtų tinkamai paskiepyti (nuo hepatitų A ir B) tuos pacientus, kurie nuolatos ar pakartotinai gauna žmogaus plazmos albumino.

Įprastos priemonės, kurių reikia laikytis, apsisaugant nuo infekcijų, kylančių naudojant iš žmogaus kraujo ar plazmos pagamintus medicininius preparatus, yra: donorų atranka, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl infekcijos rodmenų ir efektyvių gamybos procesų, kurių pagalba būtų nukenksminami ar pašalinami virusai, įdiegimas. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus medicininius preparatus, galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustomiems virusams ir kitiems patogenams.

Apie virusų pernešimą su albuminais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą paskyrus pacientui Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima susieti pacientą su preparato serijos numeriu.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C arba gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų decompensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimuliuojančius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligojus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligojų gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligojų grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligojus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligojų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu

	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikiškai baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukaziečių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą

Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse ($7,5$ milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicinas,
Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Žmogaus albumino tirpalas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošus tirpalą: reikia suvartoti nedelsiant, tačiau cheminis ir fizinis stabilumas, laikant $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, išlieka 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu gabenimo reikmėms ir (ar), siekiant palengvinti naudojimą ambulatorinėmis sąlygomis, neparuoštą preparatą prieš vartojant galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei preparatas per 4 savaites nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

24 mg miltelių, atitinkančių 5 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo), 1 injekciniu švirkštu, 2 injekcinėmis adatomis ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Arba

24 mg miltelių, atitinkančių 5 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo). Pakuotėje yra 6 rinkiniai.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Injekcinio tirpalo, skirto parenteraliniam vartojimui, paruošimas iš Viraferon miltelių: Viraferon milteliai yra buteliukuose po 5 milijonus TV/ml vienai dozei. Viena buteliuke esanti dozė turi būti skiedžiama 1 ml injekcinio vandens. Paruoštas tirpalas yra izotoninis, skirtas parenteraliniam vartojimui.

Siekiant išvengti mikrobiologinio užteršimo, paruošimo metu reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių (žr. pakuotės lapelį).

Steriliu švirkštu ir adata įšvirkškite 1 ml injekcinio vandens į buteliuką su Viraferon milteliais. Atsargiai sukruškite, kad milteliai gerai ištirptų. Reikalinga dozė įtraukiama steriliu švirkštu ir sušvirkščinama.

Kaip ir visiems parenteraliniams medicininiams produktams, prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Praskiedus gautas tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/004

EU/1/99/128/005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 10 milijonų TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono miltelių, gaunamų rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Praskiedus, 1 ml yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatant B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitas B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie

simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Bet kuris ligonis, kuriam, gydant Viraferin, išsivysto kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai

kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Derėtų tinkamai paskiepyti (nuo hepatitų A ir B) tuos pacientus, kurie nuolatos ar pakartotinai gauna žmogaus plazmos albumino.

Įprastos priemonės, kurių reikia laikytis, apsisaugant nuo infekcijų, kylančių naudojant iš žmogaus kraujo ar plazmos pagamintus medicininius preparatus, yra: donorų atranka, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl infekcijos rodmenų ir efektyvių gamybos procesų, kurių pagalba būtų nukenksminami ar pašalinami virusai, įdiegimas. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus medicininius preparatus, galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustomiems virusams ir kitiems patogenams.

Apie virusų pernešimą su albuminais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą paskyrus pacientui Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima susieti pacientą su preparato serijos numeriu.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C arba gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų decompensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klonų, į kurių genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimuliuojančius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoja farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicinas,
Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Žmogaus albumino tirpalas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošus tirpalą, reikia suvartoti nedelsiant, tačiau cheminis ir fizinis stabilumas, laikant 25 °C temperatūroje, išlieka 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu gabenimo reikmėms ir (ar), siekiant palengvinti naudojimą ambulatorinėmis sąlygomis, neparuoštą preparatą prieš vartojant galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei preparatas per 4 savaites nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

24 mg miltelių, atitinkančių 10 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo), 1 injekciniu švirkštu, 2 injekcinėmis adatomis ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1 arba 10 rinkinių.

Arba

24 mg miltelių, atitinkančių 10 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (butilkaučiuko), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 ml injekcinio vandens, kuris yra ampulėje (I tipo stiklo). Pakuotėje yra 6 rinkiniai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Injekcinio tirpalo, skirto parenteraliniam vartojimui, paruošimas iš Viraferon miltelių: Viraferon milteliai yra buteliukuose po 10 milijonų TV/ml vienai dozei. Viena buteliuke esanti dozė turi būti skiedžiama 1 ml injekcinio vandens. Paruoštas tirpalas yra izotoninis, skirtas parenteraliniam vartojimui.

Siekiant išvengti mikrobiologinio užteršimo, paruošimo metu reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių (žr. pakuotės lapelį).

Steriliu švirkštu ir adata išvirkškite 1 ml injekcinio vandens į buteliuką su Viraferon milteliais. Atsargiai sukrėskite, kad milteliai gerai ištirtų. Reikalinga dozė įtraukiama steriliu švirkštu ir sušvirkščinama.

Kaip ir visiems parenteraliniams medicininiams produktams, prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Praskiedus gautas tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Viraferon injekcinio tirpalo vienadoziame buteliuke, 0,5 ml tirpalo yra 3 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydytą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozė dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydytą galima testuoti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognozinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompenzuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka

arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferon, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarę autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystę skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų decompensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydančiam Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystę plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydančiam Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar sumišimą, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydančiam plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydančiam melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praedavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris

kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniam preparatu esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klonu, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoja farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingąs metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu transportuojant tirpalą galima laikyti 25°C ar žemesnėje temperatūroje kol jis bus suvartotas iki 7 dienų. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į

šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 3 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno). Pakuotėje yra 1 buteliukas.

Arba

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 3 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1,6 arba 12 rinkinių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu švirkštu iš buteliuko ištraukiama reikiama dozė.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcijų tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leistis Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Viraferon injekcinio tirpalo vienadoziame buteliuke, 0,5 ml tirpalo yra 5 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydytą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozė dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydytą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka

arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonu (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferon, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę liginiai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarę autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystę skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystę plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar sumišimą, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praedavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris

kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniame preparate esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestzija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranką pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinio interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu transportuojant tirpalą galima laikyti 25°C ar žemesnėje temperatūroje kol jis bus suvartotas iki 7 dienų. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į

šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 5 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno). Pakuotėje yra 1 buteliukas.

Arba

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 5 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1,6 arba 12 rinkinių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu švirkštu iš buteliuko ištraukiama reikiama dozė.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcijų tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 10 milijonų TV/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Viraferon injekcinio tirpalo vienadoziame buteliuke, 1 ml tirpalo yra 10 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatant B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydytą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozė dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydytą galima testuoti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka

arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonu (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoņiai, sirgę kongestiniu ŗirdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys ŗirdies aritmija, turi bęti atidŗiai stebimi. Ligoņiams, sergantiems ŗirdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vęŗiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. ŗirdies aritmija (daŗniausiai supraventrikulinę) paprastai išgydoma įprasta terapija, taėiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenę apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius ŗirdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atveję, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkęjimo atveję, kai kurie iš jų sunkęs. Todęl rekomenduojama stebęti lipidę kiekį.

Kadangi yra užregistruota atveję, kai alfainterferonas pasunkina ŗvynelinę ligą ir sarkoidozę; serganėius ŗiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali bęti siejamas su padidęjusių persodinto inksto atmetimo daŗniu. Taip pat praneŗta ir apie persodintę kepenę atmetimą.

Užregistruota atveję, kai, gydant alfainterferonu, susidarę autoantikęnai ir atsirado autoimuninię sutrikimę. Jei ligoņis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidęti. Pacientus, turinėius autoimuninię sutrikimę požymię ar simptomę, reikia kruopŗėiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (ŗr. t. p. 4.4 skyriuje Lętinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukęs anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lętinio hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atveję. ŗis sindromas pasireiŗkia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, paŗeidŗianėiu akis, klausos sistemą, smegenę dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinę gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (ŗr 4.8 skyrių).

Jei pailgęja lętinio hepatitu serganėio ligoņio kraujo kreŗumo laiko rodikliai (tai gali reikŗti kepenę dekompensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lętinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lętinio hepatitu C sergantę ligoņį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, ŗr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoņiams, sergantiems lętinio hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenę biopsija, taėiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligoņių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenę biopsija prieš pradedant gydymą, reikętę nuspręsti remiantis ŗiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoņiams, sergantiems lętinio hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystę skydliaukęs anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukęs anomalijos išsivystę 2,8 % pacientę. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukęs disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukęs bęklę, neŗinomas. Prieŗ pradedant ligoņię, serganėię hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojanėio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukęs sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradęti, jei vaistais galima palaikyti normalę TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoņiui išsivysto simptomai, będingi galimai skydliaukęs disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukęs disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalę TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukęs funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (ŗiūrękite skydliaukęs veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolę, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydančiam Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystę plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydančiam Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar sumišimą, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydančiam plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydančiam melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praedavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris

kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniam preparatu esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoja farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikė virologinė reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu transportuojant tirpalą galima laikyti 25°C ar žemesnėje temperatūroje kol jis bus suvartotas iki 7 dienų. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į

šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

1 ml tirpalo, atitinkančio 10 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno). Pakuotėje yra 1 buteliukas.

Arba

1 ml tirpalo, atitinkančio 10 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1,6 arba 12 rinkinių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu švirkštu iš buteliuko ištraukiama reikiama dozė.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcijų tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Viraferon injekcinio ar infuzinio tirpalo vienadoziame buteliuke, 3 ml tirpalo yra 18 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*.

Viename ml tirpalo yra 6 milijonai TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatčius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjus alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjus transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuoiant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis

nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydytą galima testuoti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka

arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferon, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoņiai, sirgę kongestiniu ŗirdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys ŗirdies aritmija, turi bęti atidŗiai stebimi. Ligoņiams, sergantiems ŗirdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vęŗiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. ŗirdies aritmija (daŗniausiai supraventrikulinę) paprastai išgydoma įprasta terapija, taėiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenę apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius ŗirdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atveję, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkęjimo atveję, kai kurie iš jų sunkęs. Todęl rekomenduojama stebęti lipidę kiekį.

Kadangi yra užregistruota atveję, kai alfainterferonas pasunkina ŗvynelinę ligą ir sarkoidozę; serganėius ŗiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali bęti siejamas su padidęjusių persodinto inksto atmetimo daŗniu. Taip pat praneŗta ir apie persodintę kepenę atmetimą.

Užregistruota atveję, kai, gydant alfainterferonu, susidarę autoantikęnai ir atsirado autoimuninię sutrikimę. Jei ligoņis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidęti. Pacientus, turinėius autoimuninię sutrikimę požymię ar simptomę, reikia kruopŗėiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (ŗr. t. p. 4.4 skyriuje Lętinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukęs anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lętinio hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atveję. ŗis sindromas pasireiŗkia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, paŗeidŗianėiu akis, klausos sistemą, smegenę dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (ŗr 4.8 skyrių).

Jei pailgęja lętinio hepatitu serganėio ligoņio kraujo kreŗumo laiko rodikliai (tai gali reikŗti kepenę dekompensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lętinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lętinio hepatitu C sergantį ligoņį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, ŗr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoņiams, sergantiems lętinio hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenę biopsija, taėiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligoņių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenę biopsija prieš pradedant gydymą, reikętę nuspręsti remiantis ŗiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoņiams, sergantiems lętinio hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystę skydliaukęs anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukęs anomalijos išsivystę 2,8 % pacientę. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukęs disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukęs bęklę, neŗinomas. Prieŗ pradedant ligoņių, serganėių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojanėio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukęs sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradęti, jei vaistais galima palaikyti normalę TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoņiui išsivysto simptomai, będingi galimai skydliaukęs disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukęs disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalę TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukęs funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (ŗiūrękite skydliaukęs veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolę, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydančiam Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystę plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydančiam Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar sumišimą, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydančiam plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydančiam melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris

kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniam preparatu esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestzija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimuliuojančius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingą metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie lignonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtinio aktyvumu B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtinio hepatito C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių lignonų gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys lignonų grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtinio hepatito sergančius, anksčiau Viraferon negydytus lignonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų lignonų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir $30 \text{ milijonų TV/kg}$) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmojo atidarymo: Cheminis ir fizinis stabilumas laikant $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje išlieka 28 dienas. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius produktas gali būti laikomas $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje 28 dienas. Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu transportuojant tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje kol jis bus suvartotas iki 7 dienų. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

3 ml tirpalo, atitinkančio 18 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvaskale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno). Pakuotėje yra 1, 2 arba 12 buteliukų.

Arba

3 ml tirpalo, atitinkančio 18 milijonų TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvaskale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 6 injekciniais švirkštais, 6 injekcinėmis adatomis ir 12 tamponų. Pakuotėje yra 1 rinkinys. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu švirkštu iš buteliuko ištraukiama reikiama dozė.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Viraferon injekcinio ar infuzinio tirpalo vienadoziame buteliuke, 2,5 ml tirpalo yra 25 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*.

Viename ml tirpalo yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustatčius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjus alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjus transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę ligonis

nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnius (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydytą galima testuoti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

Viraferon galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtinio hepatito C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka

arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę liginiai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarę autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystę skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikiami, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio priaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko. Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai iširta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydančiam Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystę plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydančiam Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydančiam plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydančiam melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praedavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris

kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniame preparate esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestzija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie lignonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtinio aktyvumu B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtinio hepatito C sergantys lignoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti lignoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių lignonių gydyti vienerius metus. Visi lignoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys lignonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtinio hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus lignonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų lignonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, lignoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei lignoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmojo atidarymo: Cheminis ir fizinis stabilumas laikant $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje išlieka 28 dienas. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius produktas gali būti laikomas $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 28 dienas. Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Viso galiojimo termino metu transportuojant tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje kol jis bus suvartotas iki 7 dienų. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

2,5 ml tirpalo, atitinkančio 25 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvaskale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno). Pakuotėje yra 1, 2 arba 12 buteliukų.

Arba

2,5 ml tirpalo, atitinkančio 25 milijonus TV, yra buteliuke (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos), nuimame apvaskale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno), kartu su 6 injekciniais švirkštais, 6 injekcinėmis adatomis ir 12 tamponų. Pakuotėje yra 1 rinkinys. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu švirkštu iš buteliuko ištraukiama reikiama dozė.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 18 milijonų TV injekcinis tirpalas, daugiadozis švirkštas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užtaise yra 18 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*, 1,2 ml.

Viename ml yra 15 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 18 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 1,5 iki 6 milijonų TV. Daugiadoziu švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 1,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustačius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Daugiadoziai švirkštai turi būti skiriami kiekvienam pacientui individualiai.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiama pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suauge):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaičių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaičių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir

mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jauktumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima naudoti pateisiną galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa interferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvaistyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujotakos laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Viesiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradėdant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atlikant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradėdant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujotakoje. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai

gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio prieaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa interferonu arba alfa interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas

nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniam preparatu esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduooda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu

	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikiškai baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrimo dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą

Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemiskai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir $30 \text{ milijonų TV/kg}$) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetas
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo q.s.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

15 mėnesių.

Po pirmojo atidarymo: Cheminis ir fizinis stabilumas laikant $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje išlieka 27 dienas. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius produktas gali būti laikomas $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje 27 dienas. Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

1,2 ml tirpalo, atitinkančio 18 milijonų TV, yra švirkštimo priemonėje sudarytoje iš užtaiso (I tipo stiklo), kurio vienas galas uždengtas dangteliu (aliuminio) su įdėklu (bromobutilo gumos), o kitame gale yra stūmoklis (bromobutilo gumos), kartu su 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų. Pakuotėje yra 1, 2 arba 8 rinkiniai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Švirkštimo priemonė yra sukonstruota tokiu būdu, jog jame esantis 18 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 1,5 iki 6 milijonų TV. Švirkštimo priemone galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 1,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas, uždėjus injekcinę adatą ir nustatčius reikiamą dozę, daugiadoziu švirkštu suleidžiamas į poodį.

30 minučių prieš vartojimą, išimkite švirkštą iš šaldytuvo, kad injekuojamo tirpalo temperatūra pasiektų kambario temperatūrą (ne daugiau nei 25 °C).

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Numatyta, kad kiekvienas švirkštas yra naudojamas daugiausia keturias savaites, po to jį reikia išmesti. Kas kartą naudojama nauja injekcinė adata. Pavartojus, injekcinę adatą reikia saugiai išmesti, o švirkštą nedelsiant įdėti atgal į šaldytuvą. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą per keturias savaites leidžiama jam būti 25 °C temperatūroje (bendrai sudėjus) daugiausia 48 valandas.

Numatyta, kad pakuotėje būtų pakankamas adatų ir tamponų kiekis, užtikrinantis skiriant Viraferon mažiausiomis dozėmis. Pasakykite pacientui, kad, panaudojus paskutinę dozę iš daugiadozio švirkšto, visos likusios adatos ir tamponai turi būti tinkamai ir saugiai išmesti.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 30 milijonų TV injekcinis tirpalas, daugiadozis švirkštas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užtaise yra 30 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*, 1,2 ml.

Viename ml yra 25 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 30 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 2,5 iki 10 milijonų TV. Daugiadozių švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 2,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustačius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Daugiadoziai švirkštai turi būti skiriami kiekvienam pacientui individualiai.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiama pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suauge):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir

mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei, gydant Viraferon, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrūkęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jauktumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekompensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai

gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio prieaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa interferonu arba alfa interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas

nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistiniam preparatu esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimulatorius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoja farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo q.s.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

15 mėnesių.

Cheminis ir fizinis stabilumas laikant $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje išlieka 27 dienas.
Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius produktas gali būti laikomas $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje 27 dienas.
Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

1,2 ml tirpalo, atitinkančio 30 milijonų TV, yra švirkštimo priemonėje sudarytoje iš užtaiso (I tipo stiklo), kurio vienas galas uždengtas dangteliu (aliuminio) su įdėklu (bromobutilo gumos), o kitame gale yra stūmoklis (bromobutilo gumos), kartu su 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų. Pakuotėje yra 1, 2 arba 8 rinkiniai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Švirkštimo priemonė yra sukonstruota tokiu būdu, jog jame esantis 30 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 2,5 iki 10 milijonų TV. Švirkštimo priemone galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 2,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas, uždėjus injekcinę adatą ir nustatčius reikiamą dozę, daugiadoziu švirkštu suleidžiamas į poodį.

30 minučių prieš vartojimą, išimkite švirkštą iš šaldytuvo, kad injekuojamo tirpalo temperatūra pasiektų kambario temperatūrą (ne daugiau nei 25 °C).

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leistis Viraferon“).

Numatyta, kad kiekvienas švirkštas yra naudojamas daugiausia keturias savaites, po to jį reikia išmesti. Kas kartą naudojama nauja injekcinė adata. Pavartojus, injekcinę adatą reikia saugiai išmesti, o švirkštą nedelsiant įdėti atgal į šaldytuvą. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą per keturias savaites leidžiama jam būti 25 °C temperatūroje (bendrai sudėjus) daugiausia 48 valandas.

Numatyta, kad pakuotėje būtų pakankamas adatų ir tamponų kiekis, užtikrinantis skiriant Viraferon mažiausiomis dozėmis. Pasakykite pacientui, kad, panaudojus paskutinę dozę iš daugiadozio švirkšto, visos likusios adatos ir tamponai turi būti tinkamai ir saugiai išmesti.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 60 milijonų TV injekcinis tirpalas, daugiadozis švirkštas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užtaise yra 60 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E.coli*, 1,2 ml.

Viename ml yra 50 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 60 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 5 iki 20 milijonų TV. Daugiadozių švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 5 milijonus TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Tirpalas skaidrus ir bespalvis

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B. Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B gydymas, kai diagnozė patvirtinta kraujo serume nustačius B viruso replikaciją (teigiami HBV-DNR ir HBeAg testai), padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C.

Suaugę pacientai:

Viraferon skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių kiekis nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra teigiami HCV-RNR arba anti-HCV testai (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, Viraferon geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

Vaikai ir paaugliai:

Viraferon derinys su ribavirinu yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos ir kurių serumo HCV-RNR teigiamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai, įvertinant ligos progresavimo apraiškas, tokias kaip kepenų uždegimas ir fibrozė, taip pat ir atsaką pranašaujančius rodiklius, tokius kaip HCV genotipas bei viremija. Laukiamą gydymo naudą derėtų palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Daugiadoziai švirkštai turi būti skiriami kiekvienam pacientui individualiai.

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Jei vartojant Viraferon atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiama pakoregavus dozę ligonis nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą Viraferon reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti ligoniui pačiam švirkštis vaistus į poodį.

Lėtinis hepatitis B: Rekomenduojama dozė – 5-10 milijonų TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, Viraferon terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitis C: Rekomenduojama Viraferon dozė – 3 milijonai TV švirkščiant į poodį tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai: alfa-2b-interferono 3 milijonai TV/m² skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Recidyviniai pacientai (suaugę):

Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai:

Suaugę pacientai. Viraferon efektyvumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas Viraferon turėtų būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

Viraferon kartu su ribavirinu:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota Viraferon ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikėtų pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatyta ištyrus mėginį prieš gydymą) ir esant didelei viremijai prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir ilgalaikis virusologinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

Vieno Viraferon skyrimas:

Optimali gydymo vien Viraferon trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama 12 ir 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien Viraferon rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Vaikai ir paaugliai. Viraferon derinio su ribavirinu efektyvumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia ankstyvo virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra nedidelė (neigiama prognostinė vertė 96 %). Teigiamas virusinis atsakas yra tada kai po 12 savaitių gydymo neaptinkama HCV RNR. Šiems pacientams gydymą vertėtų nutraukti.

2 /3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Virusinis atsakas po vienerių gydymo metų ir praėjus dar 6 mėnesiams buvo 36 % 1 genotipui ir 81 % 2 /3 /4 genotipams.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas kongestinis širdies sutrikimas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikį kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; ligoniui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta medikamentais.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.

Vaikai ir paaugliai:

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visiems ligoniams:

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS): Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams Viraferon terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo Viraferon su ribavirinu metu savižudybės įsivaizdavimas bei ketinimas nusižudyti buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir

mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfainterferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptas prieš kitus), suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Viraferon rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti drauziama (žr. 4.3 skyrių).

Gydant Viraferon, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonu (pvz. dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą Viraferon. Jei, gydant Viraferin, išsivysto ligonio kepenų funkcijos sutrikimai, turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Gydymo Viraferon metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems ligoniams, gydomiems Viraferon, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prastą skysčių kiekį.

Nors interferonu gydomi ligoniai dažnai karščiuoja dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinio karščiavimo priežasčių.

Viraferon reikia vartoti atsargiai, jei ligonių sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir ligoniams, kurių kraujo krešėjimas sutrūkęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams (įskaitant gydytus Viraferon) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems karščiuojantiems, kosintiems, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, ligonis turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfainterferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfainterferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Po gydymo alfainterferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie, gydant Viraferon, skundžiasi regėjimo aštrumo, akimločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas Viraferon gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą Viraferon reikėtų nutraukti.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jauktumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles Viraferon dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Gydant Viraferon suaugę ligoniai, sirgę kongestiniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą Viraferon gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfainterferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti Viraferon tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfainterferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfainterferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei ligonis linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje Lėtinis hepatitas C, Monoterapija (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrius).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr 4.8 skyrių).

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio ligonio kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekompensaciją), gydymą Viraferon reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C:

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu: jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti Viraferon ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t y., 2 ir 3 genotipo ligonių) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradėdant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija: Retais atvejais suaugusiems ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydytiems Viraferon, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius Viraferon terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip Viraferon gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradėdant ligonių, sergančių hepatitu C, gydymą Viraferon, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą Viraferon galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo Viraferon metu ligoniui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai

gydymą Viraferon galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą Viraferon nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite skydliaukės veiklos kontrolę vaikams ir paaugliams).

Papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams

Skydliaukės veiklos kontrolė. Vidutiniškai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padidėjo TSH. Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti Viraferon, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą Viraferon. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

Augimas ir vystymasis. Gaunantiems gydymą vienerius metus, buvo stebėtas linijinio augimo sulėtėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 9 %) ir svorio prieaugio sumažėjimas (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %). Per 6 mėnesius po gydymo šios bendros tendencijos išnyko.

Tačiau, remiantis tarpiniais ilgalaikio tolimesnio stebėjimo po gydymo duomenimis, 12 iš 84 vaikų (14 %) turėjo > 15 procentinį linijinio augimo sumažėjimą, iš jų 5 vaikai (6 %) turėjo > 30 procentinį sumažėjimą, nors daugiau nei 1 metus nebegavo gydymo. Be to, skiriant ribavirino žiurkių jaunikliams, nustatytas nežymus priklausomas nuo dozės bendras augimo sulėtėjimas (žr. 5.3 skyrių). Todėl, prieš skiriant mažiems vaikams alfa-2b-interferono kartu su ribavirinu, būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį. Gydytojams rekomenduojama nuolat stebėti vaikų, vartojančių ribaviriną kartu su alfa-2b-interferonu, augimą. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį augimui ir vystymuisi bei seksualiniam brendimui.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija. Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu Viraferon ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika. HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vien alfa interferonu arba alfa interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai ligonių grupei kylančią riziką.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą Viraferon bei sisteminio gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, leukocitų diferencinis skaičiavimas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant B ar hepatitą C patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą Viraferon galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites reikia tikrinti kepenų funkcijos rodmenis – ALT, protrombino laiką, šarminę fosfatazę, albuminą ir bilirubiną.

Poveikis vaisingumui. Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su Viraferon skirti atsargiai.

Viraferon sąveika su kitais vaistais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti Viraferon su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant Viraferon kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfainterferonu gydytiems ligoniams, įskaitant gydytus Viraferon, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atsitiktiniais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfainterferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

(Jei ligoniams, sergantiems hepatitu C, kartu su Intronu A skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Vaisingo amžiaus vyrams Viraferon turi būti skiriamas atsargiai. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims Viraferon gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar šio vaisto sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Kombinuota terapija su ribavirinu: ribavirinas, paskirtas nėštumo laikotarpiu, sukelia rimtus apsigimimus. Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims. Vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms reikia išskirtinių atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Nustatyta, kad tiek potencialiai galinčios pastoti moterys, tiek jų partneriai, gydydamiesi ir 4 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Tiek pacientai vyrai, tiek jų partnerės, gydydamiesi ir 7 mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones (žr. ribavirino PCS).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ligonius reikia informuoti, kad gydant Viraferon jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, todėl rekomenduojama vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei ligoniams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su Viraferon skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas

nepageidaujamas poveikis buvo karščiavimas, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Karščiavimas ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien Viraferon arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę ligoniai vartojo 3 mln. TV Viraferon dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais ligoniais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno Viraferon arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos: Retos:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Pneumonija [§]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas [§] , sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Pakitęs mąstymas
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija, neuropatija, polineuropatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo

	eksudato dėmės tinklainėje [§]
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, nevirškinimas Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, liežuvio uždegimas, dantenų uždegimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimai NOS, dantų sutrikimai NOS [§]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksiniis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūtys	

sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje [§] , nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik su Viraferon

§ Žr. 4.4 skyrių

Šie nepageidaujamo poveikio atvejai užregistruoti ir gydant vienu Viraferon.

Hepatitu C sergantiems ligoniams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą Viraferon skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis Viraferon dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, karščiavimo, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, persišaldymo, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių ligonių tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfainterferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems ligoniams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant alfainterferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems ligoniams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Kokių saugumo priemonių reikia laikytis dėl perduodamų veiksnių, žiūrėkite 4.4 skyriuje.

Vaikai

Vaikai ir paaugliai – lėtinis hepatitas C

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių, 3 – 16 metų amžiaus, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Nors bendra nepageidaujamų reiškinių, išsivysčiusių pacientams vaikams, tendencija buvo panaši į psstebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas

pediatrinei populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio (vidutinis procentinis linijinio augimo sumažėjimas 9 %) ir svorio (vidutinis procentinis sumažėjimas 13 %) procentiniu mažėjimu, kas buvo stebėta gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reiškinių (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, karščiavimas, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų su vaikais metu sukaupta patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais pastebėtas nepageidaujamas poveikis Labai dažnas ($\geq 1/10$) - dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažnos: Dažnos:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas ^s Hipertirodizmas ^s , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija ^s , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai^s Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Reino liga, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, blyškumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvos skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Moterims: amenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas Vyrams: sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, citokinai ir imunomoduliatoriai, interferonai, alfa-2b-interferonas, ATC kodas: L03A B05.

Viraferon yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

Viraferon aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba į įvairiausių sintetinius ar biologinius stimuliuojančius. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas skirtingų interferono molekulių rūšių. Išskirta daugiau negu 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. Viraferon priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezus beždžionės, pasiduoja farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos - viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminkės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B:

Turimi klinikiniai duomenys apie ligonius, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas suaugusių sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju B hepatitu. Efektyvumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C:

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Suaugę pacientai. Gydymo Viraferon vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktine atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys ligoniai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas Viraferon, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, efektyvumas. Efektyvumas buvo apibūdintas ilgalaikėje virologinėje reakcija praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiam tyrimui buvo atrinkti ligoniai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozę patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta Viraferon dozė - 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ligonių gydyti vienerius metus. Visi ligoniai stebėti dar 6 mėnesius po tyrimo pabaigos siekiant nustatyti ilgalaikę virologinę reakciją. Ilgalaikės virologinės reakcijos duomenys ligonių grupėms, vienerius metus gydytoms Viraferon – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys) pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu sergančius, anksčiau Viraferon negydytus ligonius, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino Viraferon efektyvumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimo į Viraferon ir ribavirino derinį atsakas palyginti su vien Viraferon poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos Viraferon + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų ligonių pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose reagavimo laipsnis augo kartu su suderinamumu. Neatsižvelgiant į genotipą, ligoniai, vartoję Viraferon kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu reakcijos ilgalaikiškumu 6 mėnesius praėjus 1 metams po gydymo, nei ligoniai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė Ilgalaikis virusologinis atsakas vienerius metus vartojant Viraferon kartu su ribavirinu, pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %

1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R Viraferon (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg/ per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems Viraferon ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Viraferon (3 MTV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo Viraferon ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	Viraferon (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b- interferonas (100 arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 – 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg- 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS=3 kartus per savaitę.

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, > 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Recidyviniai ligoniai: Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfainterferonu gydytiems recidyviniams ligoniams taikyta Viraferon monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems ligoniams Viraferon terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo efektyvumą palyginti su gydymu vien Viraferon (48,6 % palyginti 4,7 %). Į šį efektyvumo padidėjimą įeina HCV išnykimas (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1071 ligonių, kurie prieš tai buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka organizmo reakcija į virusą ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 asmenų, kuriems pasireiškė ilgalaikė organizmo reakcija, iš 492 atkritusiųjų tyrimo metu.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad ilgalaikė organizmo reakcija ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97% pacientų, 95 % pasikliautinis intervalas (95 %, 99 %).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Vis dėlto tai nesutrukdė ciroze sergančių pacientų organizme pasireikšti nepageidaujamiems kepenų reiškiniams, įskaitant kepenų ląstelių karcinomą.

Klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais, sergančiais lėtiniu hepatitu C

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo Viraferon po 3 MTV/m² ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Stabilus virusologinis atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo, bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 5 lentelėje.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių virusinis atsakas	
	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ¹ (n=118)	54 (46 %)*

1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

¹. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR)metodu paremtą tyrimą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viraferon farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius švirkščiant jiems į veną 5 milijonus TV/m² ir 10 milijonų TV dozę į poodį, 5 milijonus TV/m² dozę į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume sušvirkštus į poodį ir į raumenis buvo panaši.

C_{max} koncentracija kraujo serume buvo didžiausia nuo trijų iki 12 valandų, o suleidus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono išsiskyrimo iš organizmo pusperiodžiai buvo atitinkamai dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir leidžiant vaistus į poodį, ir į raumenis biologinis vaisto pasisavinimas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135-273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistus į poodį ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Pasišalinimo iš organizmo pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad ją būtų galima aptikti.

Vaikai ir paaugliai. 6 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir Viraferon kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Viraferon ir ribavirino (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

6 lentelė Viraferon ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirin 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Viraferon 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirin; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) Viraferon

Schering-Plough kontroliuotų klinikinių tyrimų metu Viraferon gydytų ligonių kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių veiksnių. Tokie veiksniai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių veiksnių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems ligoniams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su gydymo neveiksmingumu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu reakcijos sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rėzus beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonai, 15 milijonų ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą $2 \text{ milijonų TV/m}^2$ dozę švirkščiant į raumenis ar į poodį). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rėzus beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atliktą, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai (jeigu Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 4.4 skyrių ir Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis,
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
Dinatrio edetatas,
Natrio chloridas,
M-kresolis,
Polisorbatas 80,
Injekcinis vanduo q.s.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

15 mėnesių.

Cheminis ir fizinis stabilumas laikant $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje išlieka 27 dienas.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius produktas gali būti laikomas $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ temperatūroje 27 dienas. Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

1,2 ml tirpalo, atitinkančio 60 milijonų TV, yra švirkštimo priemonėje sudarytoje iš užtaiso (I tipo stiklo), kurio vienas galas uždengtas dangteliu (aliuminio) su įdėklu (bromobutilo gumos), o kitame gale yra stūmoklis (bromobutilo gumos), kartu su 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų. Pakuotėje yra 1, 2 arba 8 rinkiniai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Švirkštimo priemonė yra sukonstruota tokiu būdu, jog jame esantis 60 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 5 iki 20 milijonų TV. Švirkštimo priemone galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 5 milijonus TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Ne visos dozės ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Prašome pasirinkti tinkamą dozę ir stiprumą.

Viraferon injekcinis tirpalas, uždėjus injekcinę adatą ir nustačius reikiamą dozę, daugiadoziu švirkštu suleidžiamas į poodį.

30 minučių prieš vartojimą, išimkite švirkštą iš šaldytuvo, kad injekuojamo tirpalo temperatūra pasiektų kambario temperatūrą (ne daugiau nei 25 °C).

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam leisti Viraferon“).

Numatyta, kad kiekvienas švirkštas yra naudojamas daugiausia keturias savaites, po to jį reikia išmesti. Kas kartą naudojama nauja injekcinė adata. Pavartojus, injekcinę adatą reikia saugiai išmesti, o švirkštą nedelsiant įdėti atgal į šaldytuvą. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą per keturias savaites leidžiama jam būti 25 °C temperatūroje (bendrai sudėjus) daugiausia 48 valandas.

Numatyta, kad pakuotėje būtų pakankamas adatų ir tamponų kiekis, užtikrinantis skiriant Viraferon mažiausiomis dozėmis. Pasakykite pacientui, kad, panaudojus paskutinę dozę iš daugiadozio švirkšto, visos likusios adatos ir tamponai turi būti tinkamai ir saugiai išmesti.

Kaip ir su visais parenteraliniais vaistais, prieš švirkščiant Viraferon injekcinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. gegužės 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo "Preparato charakteristikų santrauka" 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Duomenys nebūtinai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 1 milijonas TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGAI JOS KIEKIS

Viename buteliuke su milteliais yra 1 milijonas TV alfa-2b-interferono ir, paruošus kaip rekomenduojama, viename mililitre tirpalo yra 1 milijonas TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.

Vienoje tirpiklio ampulėje yra 1 ml injekcinio vandens

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 milijonas TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
1 buteliukas su milteliais, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Praskiedus gautą tirpalą suvartokite iš karto arba per 24 valandas, jei laikysite jį šaldytuve (2 °C – 8 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 1 mln. TV milteliai

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 1 milijonas TV/ml milteliai injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 milijonas TV/ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 3 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke su milteliais yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono ir, paruošus kaip rekomenduojama, viename mililitre tirpalo yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.

Vienoje tirpiklio ampulėje yra 1 ml injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 buteliukas su milteliais, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

6 buteliukai su milteliais ir 6 tirpiklio ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Praskiedus gautą tirpalą suvartokite iš karto arba per 24 valandas, jei laikysite jį šaldytuve (2 °C – 8 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/002 1 buteliukas su milteliais

EU/1/99/128/003 6 buteliukai su milteliais

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 3 mln. TV milteliai

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 3 milijonai TV/ml milteliai injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 milijonai TV/ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 5 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke su milteliais yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono ir, paruošus kaip rekomenduojama, viename mililitre tirpalo yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.
Vienoje tirpiklio ampulėje yra 1 ml injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
1 buteliukas su milteliais, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas
6 buteliukai su milteliais ir 6 tirpiklio ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiedus gautą tirpalą suvartokite iš karto arba per 24 valandas, jei laikysite jį šaldytuve (2 °C – 8 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/004 1 buteliukas su milteliais

EU/1/99/128/005 6 buteliukai su milteliais

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 5 mln. TV milteliai

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 5 milijonai TV/ml milteliai injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 milijonai TV/ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 10 milijonų TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke su milteliais yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono ir, paruošus kaip rekomenduojama, viename mililitre tirpalo yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.

Vienoje tirpiklio ampulėje yra 1 ml injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 milijonų TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 buteliukas su milteliais, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

6 buteliukai su milteliais ir 6 tirpiklio ampulės

10 buteliukų su milteliais, 10 tirpiklio ampulių, 10 injekcinių švirkštų, 20 injekcinių adatų ir 10 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Praskiedus gautą tirpalą suvartokite iš karto arba per 24 valandas, jei laikysite jį šaldytuve (2 °C – 8 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/006 1 buteliukas su milteliais

EU/1/99/128/007 6 buteliukai su milteliais

EU/1/99/128/008 10 butelių su milteliais

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 10 mln. TV milteliai

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 10 milijonų TV/ml milteliai injekciniam tirpalui
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 milijonų TV/ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė, tirpiklio ampulė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon tirpiklis
Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke 0,5 ml tirpalo yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
1 vienadozis buteliukas

1 vienadozis buteliukas, 1 injekcinis švirkštas, 1 injekcinė adata ir 1 tamponas
6 vienadoziai buteliukai, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai
12 vienadozių buteliukų, 12 injekcinių švirkštų, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/009 1 vienadozis buteliukas
EU/1/99/128/010 1 vienadozis buteliukas
EU/1/99/128/011 6 vienadoziai buteliukai
EU/1/99/128/012 12 vienadozių buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 3 mln. TV tirpalas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 milijonai TV/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke 0,5 ml tirpalo yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
1 vienadozis buteliukas

1 vienadozis buteliukas, 1 injekcinis švirkštas, 1 injekcinė adata ir 1 tamponas
6 vienadoziai buteliukai, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai
12 vienadozių buteliukų, 12 injekcinių švirkštų, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/013 1 vienadozis buteliukas

EU/1/99/128/014 1 vienadozis buteliukas, 1 injekcinis švirkštas, 1 injekcinė adata ir 1 tamponas)

EU/1/99/128/015 6 vienadoziai buteliukai

EU/1/99/128/016 12 vienadozių buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 5 mln. TV tirpalas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 milijonai TV/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 10 milijonų TV/ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke 1 ml tirpalo yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 milijonų TV/ml injekcinis tirpalas
1 vienadozis buteliukas

1 vienadozis buteliukas, 1 injekcinis švirkštas, 1 injekcinė adata ir 1 tamponas
6 vienadoziai buteliukai, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai
12 vienadozių buteliukų, 12 injekcinių švirkštų, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Suvartojus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/017 1 vienadozis buteliukas

EU/1/99/128/018 1 vienadozis buteliukas, 1 injekcinis švirkštas, 1 injekcinė adata ir 1 tamponas)

EU/1/99/128/019 6 vienadoziai buteliukai

EU/1/99/128/020 12 vienadozių butelių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 10 mln. TV tirpalas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 10 milijonų TV/ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 milijonų TV/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke 3 ml tirpalo yra 18 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas
1 daugiadozis buteliukas
1 daugiadozis buteliukas, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
2 daugiadoziai buteliukai
12 daugiadozių buteliukų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/021 1 daugiadozis buteliukas

EU/1/99/128/022 1 daugiadozis buteliukas, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų

EU/1/99/128/023 2 daugiadoziai buteliukai

EU/1/99/128/024 12 daugiadozių buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 18 mln. TV tirpalas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

18 milijonų TV/3 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke 2,5 ml tirpalo yra 25 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis tirpalas

1 daugiadozis buteliukas

1 daugiadozis buteliukas, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų

2 daugiadoziai buteliukai

12 daugiadozių buteliukų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/025 1 daugiadozis buteliukas

EU/1/99/128/026 1 daugiadozis buteliukas 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų

EU/1/99/128/027 2 daugiadoziai buteliukai

EU/1/99/128/028 12 daugiadozių buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viraferon 25 mln. TV tirpalas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 25 milijonų TV/2,5 ml injekcinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 milijonų TV/2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 18 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename daugiadoziame švirkšte 1,2 ml tirpalo yra 18 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

18 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/029 1 daugiadozis švirkštas
EU/1/99/128/030 2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
EU/1/99/128/031 8 daugiadoziai švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viraferon 18 mln. TV švirkštas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Švirkšto etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Viraferon 18 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas
Vartoti po oda

2. VARTOJIMO BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

18 milijonų TV/ daugiadoziame švirkšte

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 30 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename daugiadoziame švirkšte 1,2 ml tirpalo yra 30 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/032 1 daugiadozis švirkštas
EU/1/99/128/033 2 daugiadoziai švirkštai
EU/1/99/128/034 8 daugiadoziai švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viraferon 30 mln. TV švirkštas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ**Švirkšto etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Viraferon 30 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas
Vartoti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 milijonų TV/ daugiadoziame švirkšte

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viraferon 60 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename daugiadoziame švirkšte 1,2 ml tirpalo yra 60 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/128/035 1 daugiadozis švirkštas
EU/1/99/128/036 2 daugiadoziai švirkštai
EU/1/99/128/037 8 daugiadoziai švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viraferon 60 mln. TV švirkštas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Švirkšto etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Viraferon 60 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas
alfa-2b-interferonas
Vartoti po oda

2. VARTOJIMO BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 milijonų TV/ daugiadoziame švirkšte

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 1 milijonas TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekomensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudiją.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).

- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. “Viraferon vartoti negalima”).
- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Viraferon medžiagas

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti nuo hepatitų A ir B, jei nuolatos ar pakartotinai gaunate žmogaus plazmos albumino.

Viena šio vaisto pagalbinių medžiagų yra žmogaus albumino tirpalas. Gaminant vaistus iš žmogaus kraujo ar plazmos imamas tam tikrų priemonių apsaugoti pacientus nuo tam tikrų infekcijų perdavimo. Šios priemonės yra: kraujo ir plazmos donorų atranka atmetant tuos, kurie gali būti infekcijos nešiotojai, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl virusų ir infekcijų. Šių preparatų gamintojai gamybos proceso metu taip pat imasi tam tikrų priemonių, kuriomis yra nukenksminami ar pašalinami virusai. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus vaistinius preparatus galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustatomiems virusams ir kitoms infekcijos rūšims.

Apie virusų pernešimą su albuminiais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą kai Jums paskiriamas Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išsaugota informacija apie suvartoto preparato serijos numerį.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabartinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata išvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų

nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis:

skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis:

troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos,

kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo lastelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenos) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei vaistas per 4 savaites nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesuvartojus jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 1 milijonas TV/ml.
- Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.
- Tirpiklis: injekcinis vanduo 1 ml/ampulėje

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Viraferon milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai yra 2 ml stikliniame buteliuke, o skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra tiekiamas 2 ml stiklinėje ampulėje, taip pat 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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
Тел.: +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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Lietuva

Kęstučio g. 65/40

LT-08124 Vilnius

Tel. + 370 52 101868

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Viraferon. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon milteliais injekcijoms;
- tirpiklio ampulę (1 ml injekcinio vandens);
- 2 ml švirkštą;
- ilgą adatą (pvz., $0,8 \times 40$ mm (21 dydis, 1,5 colio)), kuria injekcinis vanduo išvirkščiamas į buteliuką su Viraferon milteliais;
- trumpą adatą (pvz., $0,3 \times 13$ mm (30 dydis, 0,5 colio)) injekcijoms į poodį;
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon miltelių atskiedimas injekcijai

Nuimkite nuo Viraferon buteliuko apsauginį gaubtą. Nuvalykite buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Galima palikti tamponą odos vietai, kurioje dursite adatą, pavalyti. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite ilgą adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir laikykite švirkštą su adata rankoje. Švelniai patapšnokite tirpiklio ampulės viršų, kad visas skystis atsидurtų apatinėje ampulės dalyje. Nulaužkite viršutinę ampulės dalį. Įstatykite adatą į ampulę ir ištraukite visą tirpiklį.

Ruošdami Viraferon tirpalą įstatykite adatą per buteliuko su Viraferon guminę dalį ir atsargiai priglauskite adatos galiuką prie buteliuko stiklinės sienelės, neliesdami rankomis nuvalyto buteliuko viršaus.

Iš lėto įleiskite tirpiklį, nukreipę skysčio srovę į buteliuko sienelę, kad nesusidarytų oro burbuliukų. Nenukreipkite srovės į baltus miltelius buteliuko dugne. Kad balti milteliai ištirptų, lėtai sukite Viraferon buteliuką sukamuoju judesiu neištraukdami adatos, kol turinys visiškai ištirps. Nekratykite. Jei susidarė oro burbuliukų, palaukite, kol tirpalas nusistovės, visi burbuliukai pakils į tirpalo viršų ir išnyks. Tik tada ištraukite iš buteliuko reikiamą dozę. Tirpalą praskiedus, jį reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesunaudojus, jį reikia laikyti $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Viraferon dozės paėmimas iš atskiestų miltelių injekcijai

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę. Laikykite švirkštą taip, kad adata buteliuke būtų nukreipta į viršų. Nuimkite švirkštą nuo ilgosios adatos, palikdami adatą buteliuke ir neliesdami švirkšto viršaus. Paimkite trumpąją adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25°C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 3 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudiją.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Viraferon medžiagas

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti nuo hepatitų A ir B, jei nuolatos ar pakartotinai gaunate žmogaus plazmos albumino.

Viena šio vaisto pagalbinių medžiagų yra žmogaus albumino tirpalas. Gaminant vaistus iš žmogaus kraujo ar plazmos imama tam tikrų priemonių apsaugoti pacientus nuo tam tikrų infekcijų perdavimo. Šios priemonės yra: kraujo ir plazmos donorų atranka atmetant tuos, kurie gali būti infekcijos nešiotojai, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl virusų ir infekcijų. Šių preparatų gamintojai gamybos proceso metu taip pat imasi tam tikrų priemonių, kuriomis yra nukenksminami ar pašalinami virusai. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus vaistinius preparatus galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustatomiems virusams ir kitoms infekcijos rūšims.

Apie virusų pernešimą su albuminiais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą kai Jums paskiriamas Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išsaugota informacija apie suvartoto preparato serijos numerį.

3. KAI VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozės, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, ilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis:

skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas

kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenos) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei vaistas per 4 savaites nesuvaldomas, jį reikia išmesti.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesuvaldomus jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvaldomus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 3 milijonai TV/ml.
- Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.
- Tirpiklis: injekcinis vanduo 1 ml/ ampulėje

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Viraferon milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai patalpinti 2 ml stikliniame buteliuke, o skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra tiekiamas 2 ml stiklinėje ampulėje.

Viraferon pakuotės gali būti dviejų skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas su milteliais injekciniam tirpalui, 1 ampulė injekcinio vandens, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas
 - pakuotė, kurioje yra 6 buteliukai su milteliais injekciniam tirpalui ir 6 ampulės injekcinio vandens,
- Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Virafteron pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Virafteron. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Virafteron milteliais injekcijoms;
- tirpiklio ampulę (1 ml injekcinio vandens);
- 2 ml švirkštą;
- ilgą adatą (pvz., 0,8 × 40 mm (21 dydis, 1,5 colio)), kuria injekcinis vanduo išvirkščiamas į buteliuką su Virafteron milteliais;
- trumpą adatą (pvz., 0,3 × 13 mm (30 dydis, 0,5 colio)) injekcijoms į poodį;
- tamponą

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Virafteron miltelių atskiedimas injekcijai

Nuimkite nuo Virafteron buteliuko apsauginį gaubtą. Nuvalykite buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Galima palikti tamponą odos vietai, kurioje dursite adatą, pavalyti. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite ilgą adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir laikykite švirkštą su adata rankoje. Švelniai patapšnokite tirpiklio ampulės viršų, kad visas skystis atsидurtų apatinėje ampulės dalyje. Nulaužkite viršutinę ampulės dalį. Įstatykite adatą į ampulę ir ištraukite visą tirpiklį.

Ruošdami Virafteron tirpalą įstatykite adatą per buteliuko su Virafteron guminę dalį ir atsargiai priglauskite adatos galiuką prie buteliuko stiklinės sienelės, neliesdami rankomis nuvalyto buteliuko viršaus.

Iš lėto įleiskite tirpiklį, nukreipę skysčio srovę į buteliuko sienelę, kad nesusidarytų oro burbuliukų. Nenukreipkite srovės į baltus miltelius buteliuko dugne. Kad balti milteliai ištirptų, lėtai sukite Virafteron buteliuką sukamuoju judesiu neištraukdami adatos, kol turinys visiškai ištirps. Nekratykite. Jei susidarė oro burbuliukų, palaukite, kol tirpalas nusistovės, visi burbuliukai pakils į tirpalo viršų ir išnyks. Tik tada ištraukite iš buteliuko reikiamą dozę. Tirpalą praskiedus, jį reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesunaudojus, jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Virafteron dozės paėmimas iš atskiestų miltelių injekcijai

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Virafteron tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę. Laikykite švirkštą taip, kad adata buteliuke būtų nukreipta į viršų. Nuimkite švirkštą nuo ilgosios adatos, palikdami adatą buteliuke ir neliesdami švirkšto viršaus. Paimkite trumpąją adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 5 milijonai TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek - vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Viraferon medžiagas

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti nuo hepatitų A ir B, jei nuolatos ar pakartotinai gaunate žmogaus plazmos albumino.

Viena šio vaisto pagalbinių medžiagų yra žmogaus albumino tirpalas. Gaminant vaistus iš žmogaus kraujo ar plazmos imamas tam tikrų priemonių apsaugoti pacientus nuo tam tikrų infekcijų perdavimo. Šios priemonės yra: kraujo ir plazmos donorų atranka atmetant tuos, kurie gali būti infekcijos nešiotojai, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl virusų ir infekcijų. Šių preparatų gamintojai gamybos proceso metu taip pat imasi tam tikrų priemonių, kuriomis yra nukenksminami ar pašalinami virusai. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus vaistinius preparatus galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustatomiems virusams ir kitoms infekcijos rūšims.

Apie virusų pernešimą su albuminiais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą kai Jums paskiriamas Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išsaugota informacija apie suvartoto preparato serijos numerį.

3. KAI VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozės, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis:

skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas

kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenos) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei vaistas per 4 savaites nesuvaldomas, jį reikia išmesti.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesuvaldomus jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvaldomus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 5 milijonai TV/ml.
- Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.
- Tirpiklis: injekcinis vanduo 1 ml/ ampulėje

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Viraferon milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Baltai kreminės spalvos milteliai patalpinti 2 ml stikliniame buteliuke, o skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra tiekiamas 2 ml stiklinėje ampulėje.

Viraferon pakuotės gali būti dviejų skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas su milteliais injekciniam tirpalui, 1 ampulė injekcinio vandens, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas
 - pakuotė, kurioje yra 6 buteliukai su milteliais injekciniam tirpalui ir 6 ampulės injekcinio vandens,
- Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Lietuva

Kęstučio g. 65/40

LT-08124 Vilnius

Tel. + 370 52 101868

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Virafteron pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Virafteron. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Virafteron milteliais injekcijoms;
- tirpiklio ampulę (1 ml injekcinio vandens);
- 2 ml švirkštą;
- ilgą adatą (pvz., $0,8 \times 40$ mm (21 dydis, 1,5 colio)), kuria injekcinis vanduo išvirkščiamas į buteliuką su Virafteron milteliais;
- trumpą adatą (pvz., $0,3 \times 13$ mm (30 dydis, 0,5 colio)) injekcijoms į poodį;
- tamponą

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Virafteron miltelių atskiedimas injekcijai

Nuimkite nuo Virafteron buteliuko apsauginį gaubtą. Nuvalykite buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Galima palikti tamponą odos vietai, kurioje dursite adatą, pavalyti. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite ilgą adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir laikykite švirkštą su adata rankoje. Švelniai patapšnokite tirpiklio ampulės viršų, kad visas skystis atsидurtų apatinėje ampulės dalyje. Nulaužkite viršutinę ampulės dalį. Įstatykite adatą į ampulę ir ištraukite visą tirpiklį.

Ruošdami Virafteron tirpalą įstatykite adatą per buteliuko su Virafteron guminę dalį ir atsargiai priglauskite adatos galiuką prie buteliuko stiklinės sienelės, neliesdami rankomis nuvalyto buteliuko viršaus.

Iš lėto įleiskite tirpiklį, nukreipę skysčio srovę į buteliuko sienelę, kad nesusidarytų oro burbuliukų. Nenukreipkite srovės į baltus miltelius buteliuko dugne. Kad balti milteliai ištirptų, lėtai sukite Virafteron buteliuką sukamuoju judesiu neištraukdami adatos, kol turinys visiškai ištirps. Nekratykite. Jei susidarė oro burbuliukų, palaukite, kol tirpalas nusistovės, visi burbuliukai pakils į tirpalo viršų ir išnyks. Tik tada ištraukite iš buteliuko reikiamą dozę. Tirpalą praskiedus, jį reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesunaudojus, jį reikia laikyti $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Virafteron dozės paėmimas iš atskiestų miltelių injekcijai

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Virafteron tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę. Laikykite švirkštą taip, kad adata buteliuke būtų nukreipta į viršų. Nuimkite švirkštą nuo ilgosios adatos, palikdami adatą buteliuke ir neliesdami švirkšto viršaus. Paimkite trumpąją adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25°C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 10 milijonų TV/ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jūs yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Viraferon medžiagas

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti nuo hepatitų A ir B, jei nuolatos ar pakartotinai gaunate žmogaus plazmos albumino.

Viena šio vaisto pagalbinių medžiagų yra žmogaus albumino tirpalas. Gaminant vaistus iš žmogaus kraujo ar plazmos imamas tam tikrų priemonių apsaugoti pacientus nuo tam tikrų infekcijų perdavimo. Šios priemonės yra: kraujo ir plazmos donorų atranka atmetant tuos, kurie gali būti infekcijos nešiotojai, atskirų kraujo mėginių ir plazmos banko patikrinimas dėl virusų ir infekcijų. Šių preparatų gamintojai gamybos proceso metu taip pat imasi tam tikrų priemonių, kuriomis yra nukenksminami ar pašalinami virusai. Tačiau nereikėtų visiškai atmesti galimybės, kad skiriant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus vaistinius preparatus galima pernešti infekcijos sukėlėjus. Taip pat tai galioja nežinomiems ar naujai nustatomiems virusams ir kitoms infekcijos rūšims.

Apie virusų pernešimą su albuminiais, pagamintais laikantis Europos Farmakopėjos reikalavimų gamybos procesams, pranešimų nėra.

Labai rekomenduojama kiekvieną kartą kai Jums paskiriamas Viraferon, pažymėti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išsaugota informacija apie suvartoto preparato serijos numerį.

3. KAI VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozės, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis:

skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas

kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenos) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 4 savaičių. Jei vaistas per 4 savaites nesuvaldomas, jį reikia išmesti.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesuvaldomus jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvaldomus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 10 milijonų TV/ml.
- Pagalbinės medžiagos: glicinas, bevandenis dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas monohidratas ir žmogaus albumino tirpalas.
- Tirpiklis: injekcinis vanduo 1 ml/ ampulėje

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Viraferon milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Baltai kreminės spalvos milteliai patalpinti 2 ml stikliniame buteliuke, o skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra tiekiamas 2 ml stiklinėje ampulėje.

Viraferon pakuotės gali būti trijų skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas su milteliais injekciniam tirpalui, 1 ampulė injekcinio vandens 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas
- pakuotė, kurioje yra 6 buteliukai su milteliais injekciniam tirpalui ir 6 ampulės injekcinio vandens
- pakuotė, kurioje yra 10 buteliukų su milteliais injekciniam tirpalui, 10 ampulių injekcinio vandens, 10 injekcinių švirkštų, 20 injekcinių adatų ir 10 tamponų

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

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

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

Lietuva

Kęstučio g. 65/40

LT-08124 Vilnius

Tel. + 370 52 101868

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Virafteron pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Virafteron. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Virafteron milteliais injekcijoms;
- tirpiklio ampulę (1 ml injekcinio vandens);
- 2 ml švirkštą;
- ilgą adatą (pvz., 0,8 × 40 mm (21 dydis, 1,5 colio)), kuria injekcinis vanduo išvirkščiamas į buteliuką su Virafteron milteliais;
- trumpą adatą (pvz., 0,3 × 13 mm (30 dydis, 0,5 colio)) injekcijoms į poodį;
- tamponą

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Virafteron miltelių atskiedimas injekcijai

Nuimkite nuo Virafteron buteliuko apsauginį gaubtą. Nuvalykite buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Galima palikti tamponą odos vietai, kurioje dursite adatą, pavalyti. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite ilgą adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir laikykite švirkštą su adata rankoje. Švelniai patapšnokite tirpiklio ampulės viršų, kad visas skystis atsидurtų apatinėje ampulės dalyje. Nulaužkite viršutinę ampulės dalį. Įstatykite adatą į ampulę ir ištraukite visą tirpiklį.

Ruošdami Virafteron tirpalą įstatykite adatą per buteliuko su Virafteron guminę dalį ir atsargiai priglauskite adatos galiuką prie buteliuko stiklinės sienelės, neliesdami rankomis nuvalyto buteliuko viršaus.

Iš lėto įleiskite tirpiklį, nukreipę skysčio srovę į buteliuko sienelę, kad nesusidarytų oro burbuliukų. Nenukreipkite srovės į baltus miltelius buteliuko dugne. Kad balti milteliai ištirptų, lėtai sukite Virafteron buteliuką sukamuoju judesiu neištraukdami adatos, kol turinys visiškai ištirps. Nekratykite. Jei susidarė oro burbuliukų, palaukite, kol tirpalas nusistovės, visi burbuliukai pakils į tirpalo viršų ir išnyks. Tik tada ištraukite iš buteliuko reikiamą dozę. Tirpalą praskiedus, jį reikia suvartoti nedelsiant. Iš karto nesunaudojus, jį reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

Virafteron dozės paėmimas iš atskiestų miltelių injekcijai

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Virafteron tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę. Laikykite švirkštą taip, kad adata buteliuke būtų nukreipta į viršų. Nuimkite švirkštą nuo ilgosios adatos, palikdami adatą buteliuke ir neliesdami švirkšto viršaus. Paimkite trumpąją adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto viršutinės dalies. Nuimkite adatos apsaugą ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 3 milijonai TV0,5 ml injekcinis tirpalas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svajulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti ne šaldytuve 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 7 dienų kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon gali būti vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 3 milijonai TV vienadoziame buteliuke
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra stikliniame buteliuke kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1, 6 arba 12 tokių rinkinių. Taip pat tiekiamas tik buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leistis Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leistis Viraferon. Nebandykite leistis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon injekciniu tirpalu;
- 1 ml švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 × 13 mm (27 dydis, 0,5 colio));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon dozės paėmimas

Nuimkite nuo buteliuko apsauginį gaubtą. Jei tai daugiadozis buteliukas, jums reikės nuimti apsauginį gaubtą, kai ruošite pirmą dozę. Nuvalykite Viraferon tirpalo buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant viršutinės švirkšto dalies.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukiant stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite Viraferon tirpalo buteliuką vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto buteliuko viršaus.

Išstatykite adatą į buteliuką su Viraferon tirpalu ir prileiskite į buteliuką oro.

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš buteliuko ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adatą į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterlios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius buteliukus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 5 milijonai TV0,5 ml injekcinis tirpalas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos atsaką kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti ne šaldytuve 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 7 dienų kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon vėl gali būti perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 5 milijonai TV vienadoziame buteliuke.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra stikliniame buteliuke kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1, 6 arba 12 tokių rinkinių. Taip pat tiekiamas tik buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leistis Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leistis Viraferon. Nebandykite leistis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon injekciniu tirpalu;
- 1 ml švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 × 13 mm (27 dydis, 0,5 colio));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon dozės paėmimas

Nuimkite nuo buteliuko apsauginį gaubtą. Jei tai daugiadozis buteliukas, jums reikės nuimti apsauginį gaubtą, kai ruošite pirmą dozę. Nuvalykite Viraferon tirpalo buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant viršutinės švirkšto dalies.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukiant stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite Viraferon tirpalo buteliuką vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto buteliuko viršaus.

Išstatykite adatą į buteliuką su Viraferon tirpalu ir prileiskite į buteliuką oro.

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš buteliuko ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adatą į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterlios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius buteliukus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 10 milijonų TV/ml injekcinis tirpalas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos atsaką kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, ilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą preparatą galima laikyti ne šaldytuve 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 7 dienų kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpyje Viraferon vėl gali būti perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Suvartojus dozę, nepanaudotus preparato likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 10 milijonų TV vienadoziame buteliuke.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame buteliuke kartu su 1 injekciniu švirkštu, 1 injekcine adata ir 1 tamponu. Pakuotėje yra 1, 6 arba 12 tokių rinkinių. Taip pat tiekiamas tik buteliukas. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leistis Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leistis Viraferon. Nebandykite leistis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon injekciniu tirpalu;
- 2 ml švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 × 13 mm (27 dydis, 0,5 colio));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon dozės paėmimas

Nuimkite nuo buteliuko apsauginį gaubtą. Jei tai daugiadozis buteliukas, jums reikės nuimti apsauginį gaubtą, kai ruošite pirmą dozę. Nuvalykite Viraferon tirpalo buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant viršutinės švirkšto dalies.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukiant stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite Viraferon tirpalo buteliuką vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto buteliuko viršaus.

Išstatykite adatą į buteliuką su Viraferon tirpalu ir prileiskite į buteliuką oro.

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš buteliuko ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adatą į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterlios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius buteliukus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Transportuojant tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 7 dienų, kol jis bus suvartotas. Šiame 7 dienų laikotarpyje bet kuriuo metu Viraferon gali būti vėl sugražintas į šaldytuvą. Tačiau jeigu vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

Atidarius, vaistinis preparatas gali būti laikomas 2 °C - 8 °C temperatūroje 28 dienas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 18 milijonų TV daugiadoziame buteliuke.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.
- Viename tirpalo ml yra 6 milijonai TV alfa-2b-interferono.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame buteliuke.

Viraferon pakuotės gali būti keturių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas
- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 2 buteliukai
- pakuotė, kurioje yra 12 buteliukų

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leistis Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leistis Viraferon. Nebandykite leistis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon injekciniu tirpalu;
- 1 ml švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 × 13 mm (27 dydis, 0,5 colio));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon dozės paėmimas

Nuimkite nuo buteliuko apsauginį gaubtą. Jei tai daugiadozis buteliukas, jums reikės nuimti apsauginį gaubtą, kai ruošite pirmą dozę. Nuvalykite Viraferon tirpalo buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant viršutinės švirkšto dalies.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukiant stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite Viraferon tirpalo buteliuką vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto buteliuko viršaus.

Išstatykite adatą į buteliuką su Viraferon tirpalu ir prileiskite į buteliuką oro.

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš buteliuko ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės.

Kiekis, pritraukiamas pagal nustatytą dozę:

Kiekis (ml)	Dozės atitikmuo (milijonais TV), kai yra vartojamas Viraferon 18 milijonų TV/3 ml injekcinis tirpalas
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų.

Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo įšvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampų. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius buteliukus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis tirpalas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Transportuojant tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje iki 7 dienų, kol jis bus suvartotas. Šiame 7 dienų laikotarpyje bet kuriuo metu Viraferon gali būti vėl sugražintas į šaldytuvą. Tačiau jeigu vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

Atidarius, vaistinis preparatas gali būti laikomas 2 °C - 8 °C temperatūroje 28 dienas.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 25 milijonai TV daugiadoziame buteliuke.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.
- Viename tirpalo ml yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame buteliuke.

Viraferon pakuotės gali būti keturių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas
- pakuotė, kurioje yra 1 buteliukas, 6 injekciniai švirkštai, 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 2 buteliukai
- pakuotė, kurioje yra 12 buteliukų

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leistis Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leistis Viraferon. Nebandykite leistis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- buteliuką su Viraferon injekciniu tirpalu;
- 1 ml švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 × 13 mm (27 dydis, 0,5 colio));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

Viraferon dozės paėmimas

Nuimkite nuo buteliuko apsauginį gaubtą. Jei tai daugiadozis buteliukas, jums reikės nuimti apsauginį gaubtą, kai ruošite pirmą dozę. Nuvalykite Viraferon tirpalo buteliuko guminę viršutinę dalį tamponu. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant viršutinės švirkšto dalies.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukiant stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite Viraferon tirpalo buteliuką vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto buteliuko viršaus.

Išstatykite adatą į buteliuką su Viraferon tirpalu ir prileiskite į buteliuką oro.

Apverskite buteliuką ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra Viraferon tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš buteliuko ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės.

Kiekis, pritraukiamas pagal nustatytą dozę:

Kiekis (ml)	Dozės atitikmuo (milijonais TV), kai yra vartojamas Viraferon 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis tirpalas
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti injekciją.

Tirpalo įšvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį.

Nemasažuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Buteliuką, ampulę ir vienkartinės injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždara talpyklę. Daugiadozius buteliukus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 18 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompenacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Kiekvienas švirkštas skirtas vartoti daugiausia 4 savaites, po to jį reikia išmesti. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą, leidžiama jį naudoti jei 4 savaitių laikotarpyje jis išbūna 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 48 valandas (dvi dienas) kartu sudėjus.

Priklausomai nuo dozės, kiekvienoje pakuotėje gali būti papildomas skaičius adatų ir tamponų. Prašome juos tinkamai ir saugiai išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 18 milijonų TV švirkšte
- Pagalbinės medžiagos: inatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame užtaise.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 18 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 1,5 iki 6 milijonų TV. Daugiadozių švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 1,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Viraferon pakuotės gali būti trijų skirtingų dydžių:

Viraferon, 18 milijonų TV daugiadoziame švirkšte, injekcinis tirpalas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
- pakuotėje, kurioje yra 2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
- pakuotėje, kurioje yra 8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAHERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Viraferon. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikiamus dalykus:

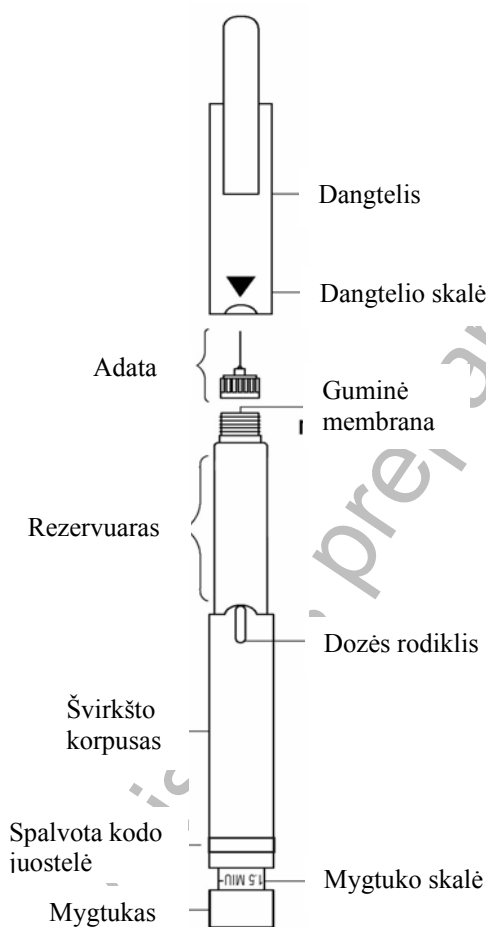
- Viraferon daugiadozį švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (įdėta į pakuotę);
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas. Pakuotėje esančias injekcines adatas naudokite tik Viraferon leisti.

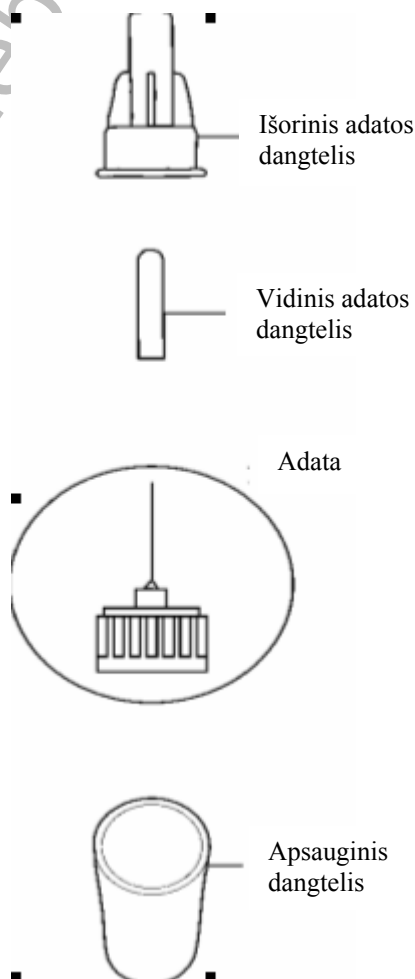
Kiekvienai dozei naudokite naują adatą. Injekcijos metu tirpalas turi būti kambario temperatūros.

A ir B piešiniuose parodytos daugiadozio švirkšto ir injekcinės adatos dalys. Svarbiausios dalys:

- mygtuko skalė parodo, kokia dozė nustatyta;
- kai švirkštas laikomas adata į viršų, jo apačioje yra ruda spalvota kodinė juostelė ir mygtukas;
- švirkštas gali būti visiškai uždarytas tik tada, kai ant dangtelio esantis trikampis sutampa su dozės indikatoriumi, esančiu ant švirkšto korpuso.



A piešinys



B piešinys

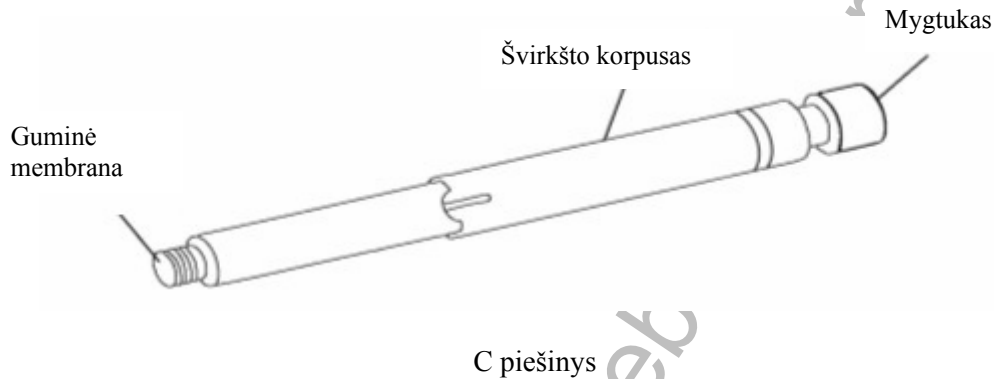
Viraferon dozės paėmimas

Daugiadozį švirkštą reikia išimti iš šaldytuvo likus maždaug pusvalandžiui iki injekcijos, kad švirkšte esantis tirpalas sušiltų iki kambario temperatūros.

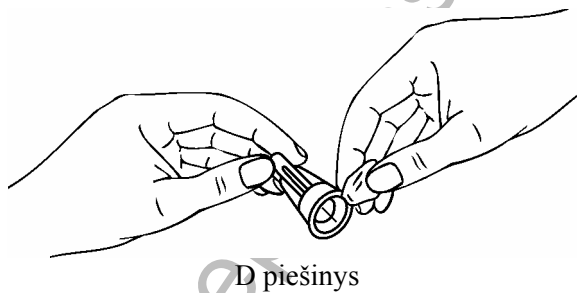
Pasirengę atlikti injekciją, paruoškite daugiadozį švirkštą tokiu būdu:

Prieš leisdami patikrinkite, ar Viraferon tirpalas skaidrus ir bespalvis. Jei tirpalas nesklaidrus ir nevienalytis ar jame yra kokių nors dalelių, nenaudokite jo.

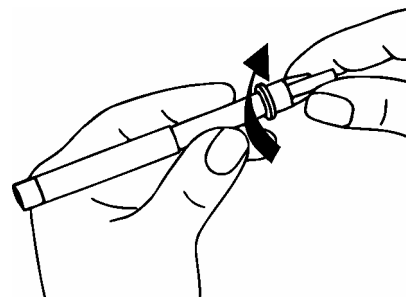
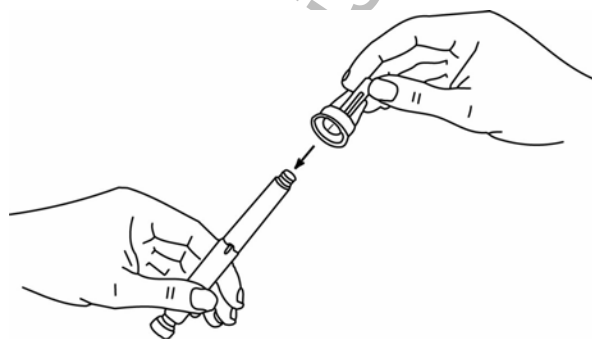
Nuimkite švirkšto dangtelį ir dezinfekuokite guminę membraną (žr. C piešinį) vienu tamponu.



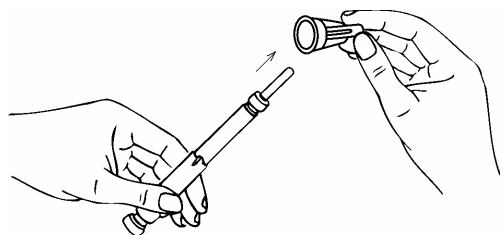
Nuimkite nuo adatos apsauginį dangtelį. Atkreipkite dėmesį, kad nuėmus dangtelį atidengiama užpakalinė adatos dalis (D piešinį).



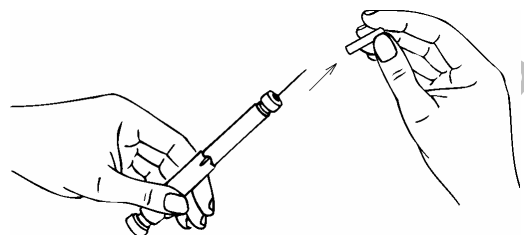
Švelniai užspauskite adatą ant daugiadozio švirkšto, kaip parodyta E piešinyje. (Užpakalinė adatos dalis pradurs guminę membraną, kurią dezinfekavote). Užsukite adatą ant švirkšto, sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę (žr. F piešinį).



Pirmiausia nuimkite išorinį injekcinės adatos dangtelį (G piešinys), tada vidinį, turėdami omenyje, kad adata bus atidengta (H piešinys). Neišmeskite išorinio adatos dangtelio, nes jo dar prireiks.



G piešinys

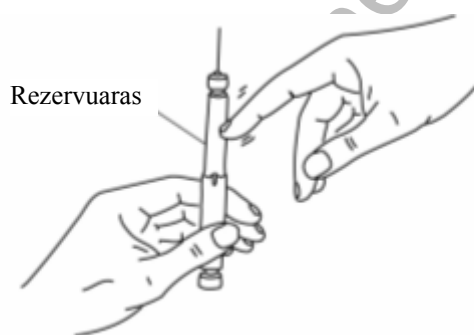


H piešinys

Dabar daugiadozis švirkštas paruoštas naudoti. Kadangi adatoje ar pačiame švirkšto rezervuare gali būti šiek tiek oro, reikia pašalinti oro burbuliukus. Tai vadinamasis oro šūvis.

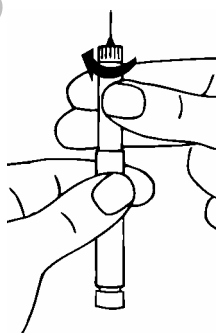
Paimkite Viraferon tirpalo daugiadozį švirkštą adata į viršų.

Stuktelkite į švirkšto rezervuarą pirštu taip, kad oro burbuliukai pakiltų į viršų, po pat adata (I piešinys)



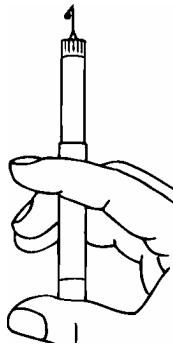
I piešinys

Paimkite švirkšto korpusą ir sukite jo rezervuarą pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta J piešinyje, kol pajusite trakstelėjimą.



J piešinys

Laikydami švirkštą adata į viršų, iki galo nuspauskite mygtuką ir pažiūrėkite, ar iš adatos pasirodo Viraferon injekcinio tirpalo lašas. (Atkreipkite dėmesį į lašą ant injekcinės adatos galiuko K piešinyje).

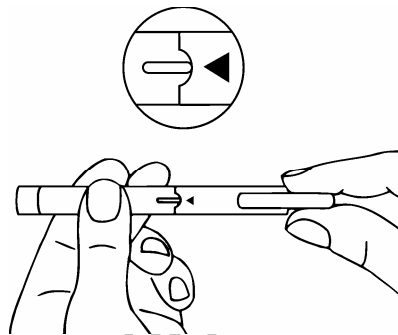


K piešinys

Jei lašas nepasirodo, imkite kitą daugiadozį švirkštą, o neveikiantį grąžinkite tiekėjui.

Pastaba: daugiadoziame švirkšte gali likti šiek tiek oro, bet tai nesvarbu, jei pašalinote orą iš adatos, dozė bus tiksli.

Uždėkite Viraferon daugiadozio švirkšto dangtelį taip, kad ant jo esantis trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta L piešinyje



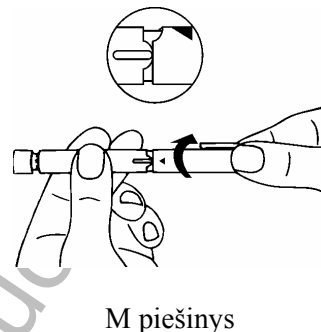
L piešinys

Švirkštas paruoštas injekcijai. Laikykite jį už vidurio – taip bus lengviau paspausti mygtuką ir suleisti reikiamą dozę.

Kad nustatyti teisingą dozę, laikykite švirkštą viena ranka horizontaliai už korpuso. Kita ranka sukite dangtelį pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta M piešinyje parodyta kryptimi. Mygtukas iškils, rodydamas nustatytą dozę. Nustatydami reikiamą dozę sukite dangtelį tiek kartų, kaip nurodyta toliau:

Pasukimų ir trakstelėjimų skaičius

Dozės atitikmuo (milijonais TV),
kai yra naudojamas Viraferon injekcinis
tirpalas 18 milijonų TV, daugiadozis
švirkštas



1 pilnas pasukimas (5 trakstelėjimai)

1,5

6 trakstelėjimai

1,8

7 trakstelėjimai

2,1

8 trakstelėjimai

2,4

9 trakstelėjimai

2,7

2 pilni pasukimai (10 trakstelėjimų)

3

11 trakstelėjimų

3,3

12 trakstelėjimų

3,6

13 trakstelėjimų

3,9

14 trakstelėjimų

4,2

3 pilni pasukimai (15 trakstelėjimų)

4,5

16 trakstelėjimų

4,8

17 trakstelėjimų

5,1

18 trakstelėjimų

5,4

19 trakstelėjimų

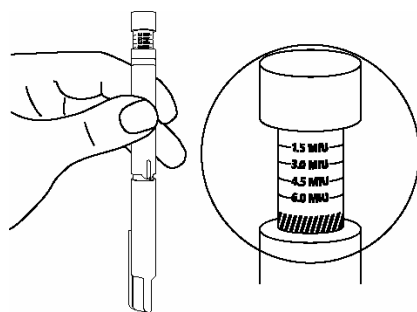
5,7

4 pilni pasukimai (20 trakstelėjimų)*

6

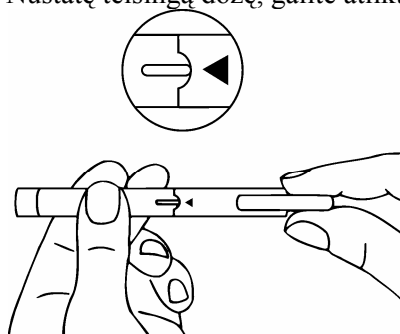
* 4 pilni pasukimai atitinka didžiausią vienos injekcijos metu skirtą dozę. Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 18 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 1,5 iki 6 milijonų TV. Daugiadozių švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 1,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Mygtuko skalė parodys, kokią dozę nustatėte (N piešinys). Jei dozės atitikmuo yra pilnas pasukimas, tai skalė turėtų sutapti su pažymėta teisinga doze. Jei dozės atitikmuo yra trakstelėjimas tarp pilnų pasisukimų, tai skalė turėtų atsidurti viduryje tarp dviejų pažymėtų pilnų dozių. Patikrinkite, ar dozė teisinga.



N piešinys

Po kiekvieno apsisukimo patikrinkite, ar trikampis yra prieš dozės indikatorių (O piešinys). Jei nustatėte neteisingą dozę, sukite dangtelį atgal (prieš laikrodžio rodyklę) kiek galite, kol mygtukas sugrįš į pradinę padėtį. Tada pradėkite iš naujo. Nustatę teisingą dozę, galite atlikti injekciją.



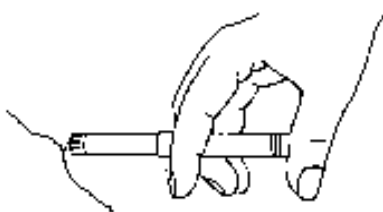
O piešinys

Tirpalo suleidimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę. Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą apytikriai 45° kampu.

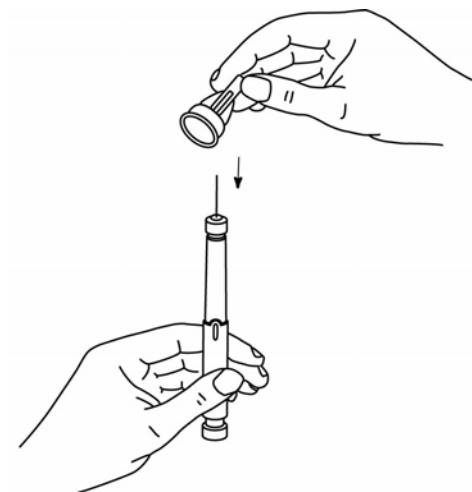
Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo (P piešinys).



P piešinys

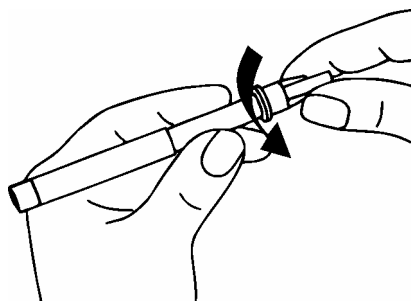
Laikydami mygtuką nuspaudę, keletą sekundžių palaikykite adatą įdurtą, kad Viraferon tirpalas pasiskirstytų po oda, tada ištraukite.

Atsargiai vėl uždėkite viršutinį adatos dangtelį (Q piešinys).

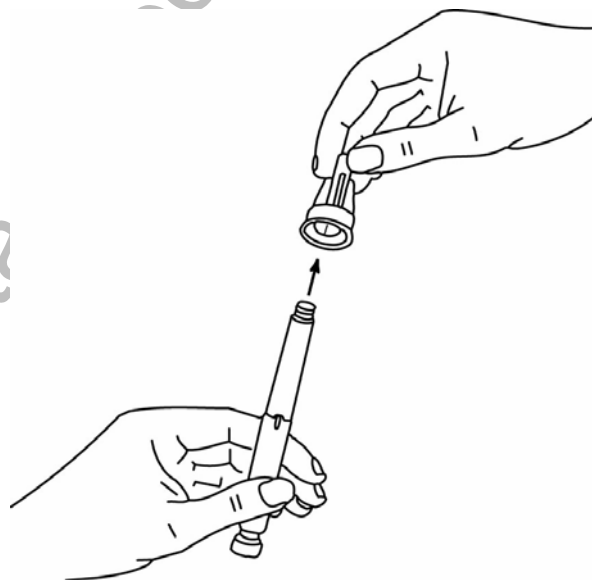


Q piešinys

Sukdami prieš laikrodžio rodyklę, nusukite adatą kaip pavaizduota R piešinyje. Po to atsargiai nuimkite adatą nuo švirkšto ir išmeskite ją uždengtą dangteliu (S piešinys).

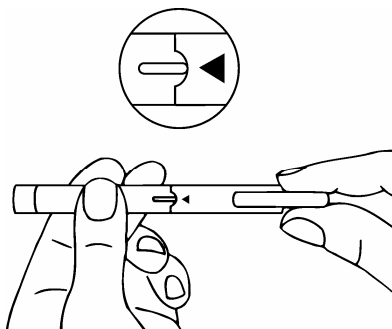


R piešinys



S piešinys

Vėl uždėkite švirkšto dangtelį, kad trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta T piešinyje. Padėkite švirkštą atgal į saldytuvą.



T piešinys

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 30 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas zinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, netaikinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozės, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Kiekvienas švirkštas skirtas vartoti daugiausia 4 savaites, po to jį reikia išmesti. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą leidžiama jį naudoti jei 4 savaitių laikotarpyje jis išbūna 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 48 valandas (dvi dienas) kartu sudėjus.

Priklausomai nuo dozės, kiekvienoje pakuotėje gali būti papildomas skaičius adatų ir tamponų. Prašome juos tinkamai ir saugiai išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 30 milijonų TV švirkšte
- Kitos sudėtinės dalys: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame užtaise.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 30 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 2,5 iki 40 milijonų TV. Daugiadozių švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 2,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Viraferon pakuotės gali būti trijų skirtingų dydžių:

Viraferon, 30 milijonų TV daugiadoziame švirkšte, injekcinis tirpalas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
- pakuotėje, kurioje yra 2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
- pakuotėje, kurioje yra 8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir Gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Daugiau informacijos apie šį vaistagali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Viraferon. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikiamus dalykus:

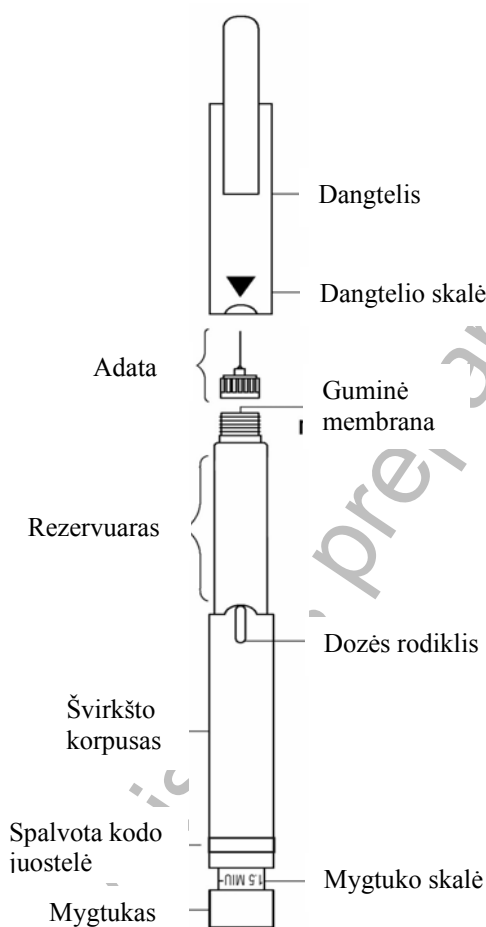
- Viraferon daugiadozį švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (įdėta į pakuotę);
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas. Pakuotėje esančias injekcines adatas naudokite tik Viraferon leisti.

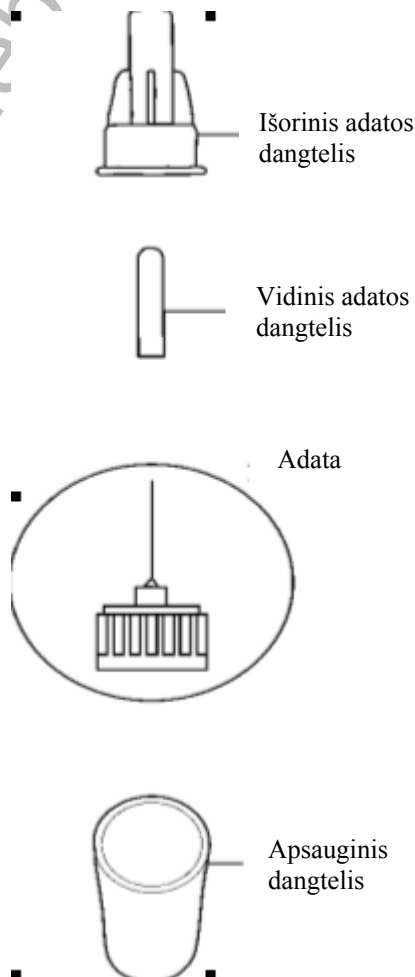
Kiekvienai dozei naudokite naują adatą. Injekcijos metu tirpalas turi būti kambario temperatūros.

A ir B piešiniuose parodytos daugiadozio švirkšto ir injekcinės adatos dalys. Svarbiausios dalys:

- mygtuko skalė parodo, kokia dozė nustatyta;
- kai švirkštas laikomas adata į viršų, jo apačioje yra mėlyna spalvota kodinė juostelė ir mygtukas;
- švirkštas gali būti visiškai uždarytas tik tada, kai ant dangtelio esantis trikampis sutampa su dozės indikatoriumi, esančiu ant švirkšto korpuso.



A piešinys



B piešinys

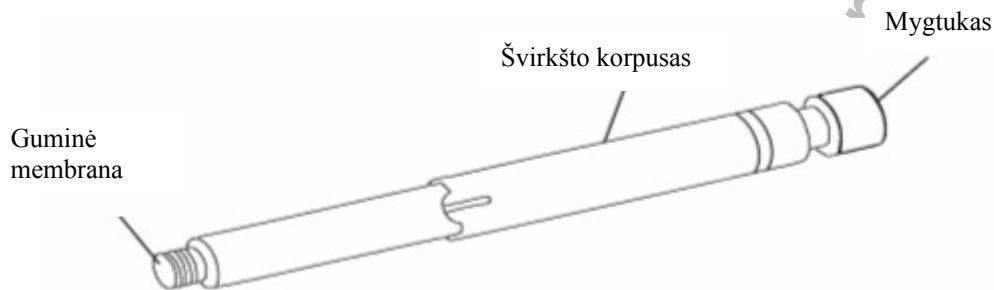
Viraferon dozės paėmimas

Daugiadozį švirkštą reikia išimti iš šaldytuvo likus maždaug pusvalandžiui iki injekcijos, kad švirkšte esantis tirpalas sušiltų iki kambario temperatūros.

Pasirengę atlikti injekciją, paruoškite daugiadozį švirkštą tokiu būdu:

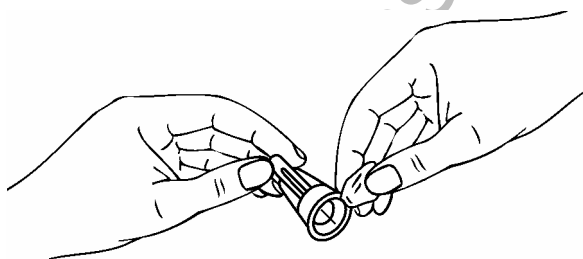
Prieš leisdami patikrinkite, ar Viraferon tirpalas skaidrus ir bespalvis. Jei tirpalas nesklaidrus ir nevienalytis ar jame yra kokių nors dalelių, nenaudokite jo.

Nuimkite švirkšto dangtelį ir dezinfekuokite guminę membraną (žr. C piešinį) vienu tamponu.



C piešinys

Nuimkite nuo adatos apsauginį dangtelį. Atkreipkite dėmesį, kad nuėmus dangtelį atidengiama užpakalinė adatos dalis (D piešinį).

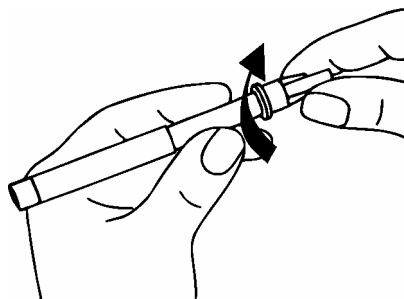


D piešinys

Švelniai užspauskite adatą ant daugiadozio švirkšto, kaip parodyta E piešinyje. (Užpakalinė adatos dalis pradurs guminę membraną, kurią dezinfekavote). Užsukite adatą ant švirkšto, sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę (žr. F piešinį).

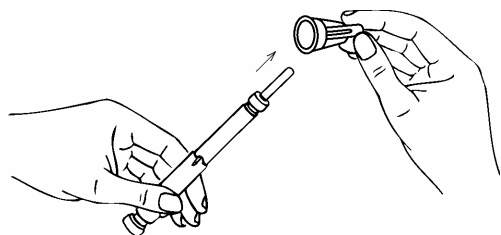


E piešinys

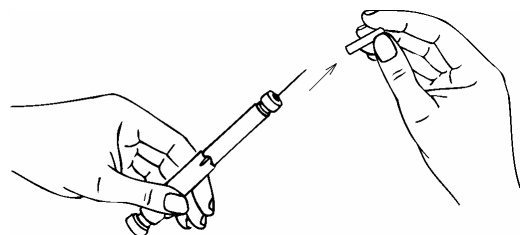


F piešinys

Pirmiausia nuimkite išorinį injekcinės adatos dangtelį (G piešinys), tada vidinį, turėdami omenyje, kad adata bus atidengta (H piešinys). Neišmeskite išorinio adatos dangtelio, nes jo dar prireiks.



G piešinys

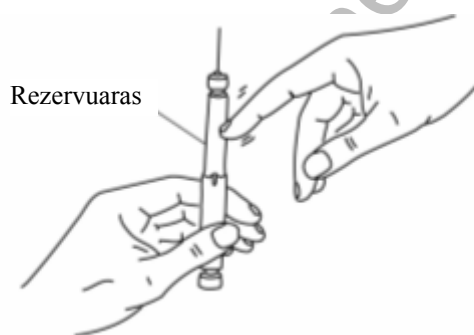


H piešinys

Dabar daugiadozis švirkštas paruoštas naudoti. Kadangi adatoje ar pačiame švirkšto rezervuare gali būti šiek tiek oro, reikia pašalinti oro burbuliukus. Tai vadinamasis oro šūvis.

Paimkite Viraferon tirpalo daugiadozį švirkštą adata į viršų.

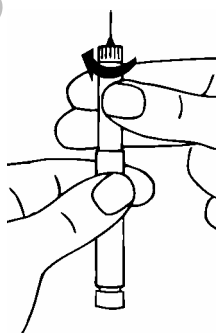
Stuktelkite į švirkšto rezervuarą pirštu taip, kad oro burbuliukai pakiltų į viršų, po pat adata (I piešinys).



Rezervuaras

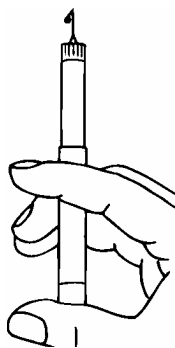
I piešinys

Paimkite švirkšto korpusą ir sukite jo rezervuarą pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta J piešinyje, kol pajusite trakstelėjimą.



J piešinys

Laikydami švirkštą adata į viršų, iki galo nuspauskite mygtuką ir pažiūrėkite, ar iš adatos pasirodo Viraferon injekcinio tirpalo lašas. (Atkreipkite dėmesį į lašą ant injekcinės adatos galiuko K piešinyje).

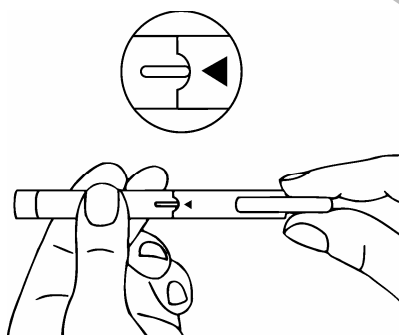


K piešinys

Jei lašas nepasirodo, imkite kitą daugiadozį švirkštą, o neveikiantį grąžinkite tiekėjui.

Pastaba: daugiadoziame švirkšte gali likti šiek tiek oro, bet tai nesvarbu, jei pašalinote orą iš adatos, dozė bus tiksli.

Uždėkite Viraferon daugiadozio švirkšto dangtelį taip, kad ant jo esantis trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta L piešinyje



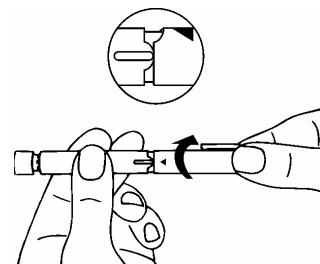
L piešinys

Švirkštas paruoštas injekcijai. Laikykite jį už vidurio – taip bus lengviau paspausti mygtuką ir suleisti reikiamą dozę.

Kad nustatyti teisingą dozę, laikykite švirkštą viena ranka horizontaliai už korpuso. Kita ranka sukite dangtelį pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta M piešinyje parodyta kryptimi. Mygtukas iškils, rodydamas nustatytą dozę. Nustatydami reikiamą dozę sukite dangtelį tiek kartų, kaip nurodyta toliau:

Pasukimų ir trakstelėjimų skaičius

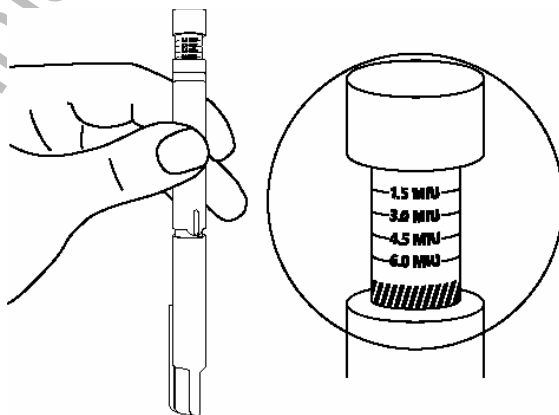
Dozės atitikmuo (milijonais TV),
kai yra naudojamas Viraferon
injekcinis tirpalas
30 milijonų TV, daugiadozis
švirkštas



	2,5	M piešinys
1 pilnas pasukimas (5 trakstelėjimai)	3	
6 trakstelėjimai	3,5	
7 trakstelėjimai	4	
8 trakstelėjimai	4,5	
9 trakstelėjimai	5	
2 pilni pasukimai (10 trakstelėjimų)	5,5	
11 trakstelėjimų	6	
12 trakstelėjimų	6,5	
13 trakstelėjimų	7	
14 trakstelėjimų	7,5	
3 pilni pasukimai (15 trakstelėjimų)	8	
16 trakstelėjimų	8,5	
17 trakstelėjimų	9	
18 trakstelėjimų	9,5	
19 trakstelėjimų	10	
4 pilni pasukimai (20 trakstelėjimų)*		

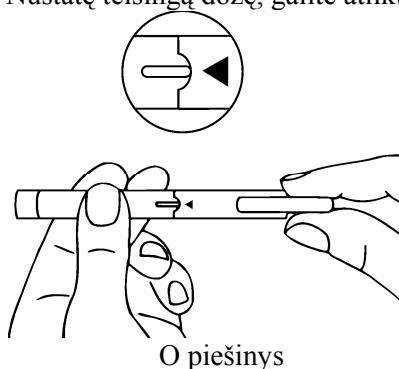
* 4 pilni pasukimai atitinka didžiausią vienos injekcijos metu skirtiną dozę. Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 30 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 2,5 iki 10 milijonų TV. Daugiadoziu švirkštu galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 2,5 milijono TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Mygtuko skalė parodys, kokią dozę nustatėte (N piešinys). Jei dozės atitikmuo yra pilnas pasukimas, tai skalė turėtų sutapti su pažymėta teisinga doze. Jei dozės atitikmuo yra trakstelėjimas tarp pilnų pasisukimų, tai skalė turėtų atsidurti viduryje tarp dviejų pažymėtų pilnų dozių. Patikrinkite, ar dozė teisinga.



N piešinys

Po kiekvieno apsisukimo patikrinkite, ar trikampis yra prieš dozės indikatorių (O piešinys). Jei nustatėte neteisingą dozę, sukite dangtelį atgal (prieš laikrodžio rodyklę) kiek galite, kol mygtukas sugriš į pradinę padėtį. Tada pradėkite iš naujo. Nustatę teisingą dozę, galite atlikti injekciją.

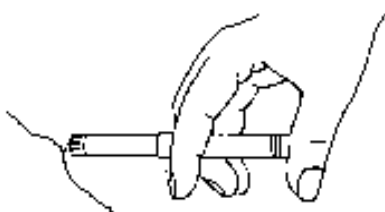


Tirpalo suleidimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę. Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

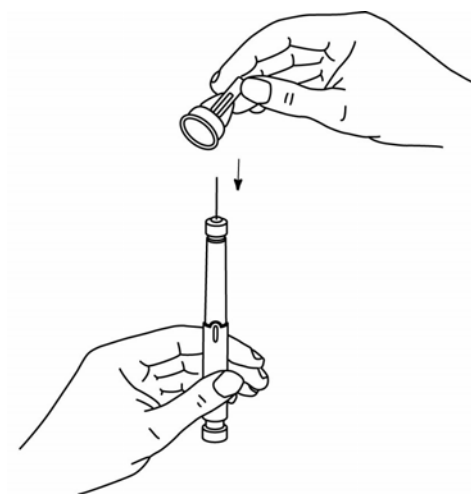
Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą apytikriai 45° kampu.

Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo (P piešinys).



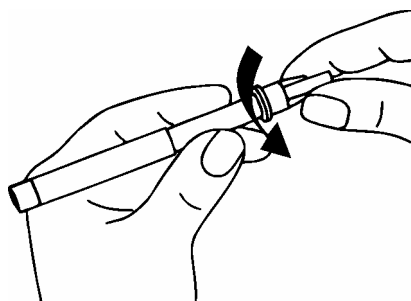
Laikydami mygtuką nuspaudę, keletą sekundžių palaikykite adatą įdurtą, kad Viraferon tirpalas pasiskirstytų po oda, tada ištraukite.

Atsargiai vėl uždėkite viršutinį adatos dangtelį (Q piešinys).

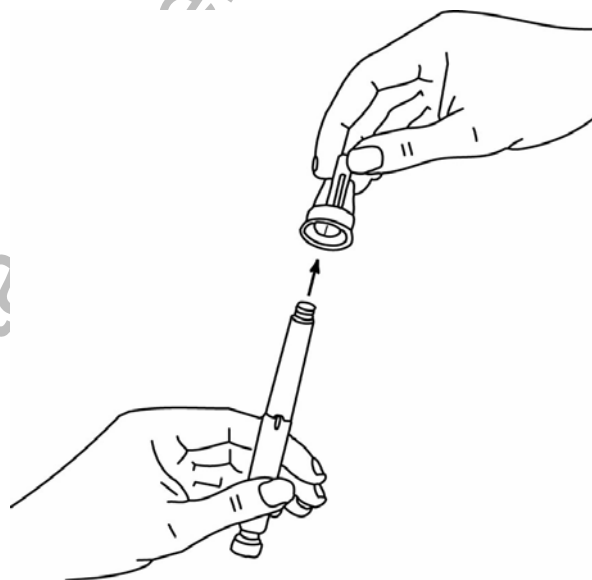


Q piešinys

Sukdami prieš laikrodžio rodyklę, nusukite adatą kaip pavaizduota R piešinyje. Po to atsargiai nuimkite adatą nuo švirkštimo priemonės ir išmeskite ją uždengtą dangteliu (S piešinys).

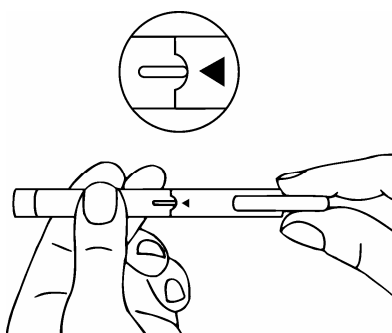


R piešinys



S piešinys

Vėl uždėkite švirkštimo priemonės dangtelį, kad trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta T piešinyje. Padėkite švirkštimo priemonę atgal į šaldytuvą.



T piešinys

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Viraferon 60 milijonų TV injekcinis tirpalas daugiadozis švirkštas Alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Viraferon ir kam jis vartojamas
2. Kas zinotina prieš vartojant Viraferon
3. Kaip vartoti Viraferon
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viraferon
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRAFERON IR KAM JIS VARTOJAMAS

Viraferon (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Be to, suaugusiems pacientams Viraferon naudojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C, Viraferon skiriamas kartu su ribavirinu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRAFERON

Viraferon vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) interferonui arba bet kuriai pagalbinei Viraferon medžiagai.
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensacinė (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. „Nėštumas“).
- jeigu Jūs esate turėję rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų. Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. „Viraferon vartoti negalima“).

- jeigu Jūs gydymo Viraferon metu sirgote depresija arba Jums buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių).
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant Viraferon ji gali pasunkėti.
- vartojant Viraferon laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją.
- jeigu jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui.
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, žr. skyrių apie **kitų vaistų vartojimą**.
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems Viraferon ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo Viraferon ir ribavirino deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Vienerius metus trukusio gydymo metu daugelis vaikų nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtas. Tačiau, praėjus 6 mėnesiams po gydymo, ši tendencija bendrai pasikeitė, nors keletas vaikų per pirmuosius metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi; kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo limfos krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kitų vaistų vartojimas

Viraferon gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruosiu metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant Viraferon kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas Viraferon ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį). Be to, pacientams gydomiems Viraferon ir ribavirino deriniu bei ziduvodinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Viraferon vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydytojas gali nurodyti jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas. Jei jums paskirtas Viraferon kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs ir jūsų partneris turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju;
- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju. Ligonis vyras ir jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Nežinoma, ar preparato patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate Viraferon, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei nuo šių vaistų tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3. KAIP VARTOTI VIRAFERON

Gydytojas skyrė Viraferon konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią Viraferon dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei Viraferon švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Dozes, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 - 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu ar be jo. *Vyresni nei 3 metų vaikai ir paaugliai* - 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant į poodį (po oda) derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Gydytojas gali skirti kitą Viraferon dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., ribavirinu). Jei jums skiriamas Viraferon kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į jūsų poreikius. Jei jums atrodo, kad Viraferon poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartoti po oda:

Viraferon dažniausiai vartojamas po oda. Tai reiškia, kad Viraferon trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po oda. Jei švirkščiatės patys, jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFTERON lapelio pabaigoje).

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena Viraferon dozė. Viraferon skiriamas tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei leidžiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite Viraferon tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite Viraferon tiek laiko, kiek paskirta.

Pavartojus per didelę Viraferon dozę

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti Viraferon

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite Viraferon ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)leiskite jums rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite leisti vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viraferon, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Viraferon derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Naudojimas vaikams: Viraferon ir ribavirinu gydomi vaikai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite Viraferon vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į Viraferon.

Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, sustingimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis

kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar skausmas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini.

Pradėjus gydymą Viraferon gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolį.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnai (mažiausiai 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai (mažiausiai 1 iš 100, bet mažiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: troškulys, dehidracija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga gerklė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, padidėjęs rankų ir kojų pirštų jautrumas šalčiui, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Retai (mažiausiai 1 iš 10 000, bet mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: plaučių uždegimas.

Labai retai (mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) pasireiškiantis šalutinis poveikis: žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės ląstelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėti insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejus. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Užregistruota periodonto (pažeidžiančių dantenų) ir dantų sutrikimų, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių,

veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems Viraferon pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, smegenims ir stuburui) atvejai.

Kai kuriems pacientams gali atsirasti ir kitų, čia nenurodytų simptomų. Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VIRAFERON

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Kiekvienas švirkštas skirtas vartoti daugiausia 4 savaites, po to jį reikia išmesti. Atsitiktinai uždelsus įdėti švirkštą į šaldytuvą, leidžiama jį naudoti jei 4 savaitių laikotarpyje jis išbūna 25 °C temperatūroje ne daugiau kaip 48 valandas (dvi dienas) kartu sudėjus.

Priklausomai nuo dozės, kiekvienoje pakuotėje gali būti papildomas skaičius adatų ir tamponų. Prašome juos tinkamai ir saugiai išmesti.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Viraferon vartoti negalima.

Nevartokite Viraferon, jei pastebėjote, kad Viraferon išvaizda pasikeitė.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Viraferon sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas, 60 milijonų TV švirkšte
- Kitos sudėtinės dalys: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-kresolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Viraferon išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Viraferon injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame užtaise.

Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 60 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 5 iki 20 milijonų TV. Daugiadozių švirkštų galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 5 milijonus TV per laiką, neviršijantį 4 savaitių.

Viraferon pakuotės gali būti trijų skirtingų dydžių:

Viraferon, 60 milijonų TV daugiadoziame švirkšte, injekcinis tirpalas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 daugiadozis švirkštas, 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų
- pakuotėje, kurioje yra 2 daugiadoziai švirkštai, 24 injekcinės adatos ir 24 tamponai
- pakuotėje, kurioje yra 8 daugiadoziai švirkštai, 96 injekcinės adatos ir 96 tamponai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir Gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Daugiau informacijos apie šį vaistagali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

KAIP PAČIAM LEISTIS VIRAFERON

Toliau paaiškinama, kaip leisti Viraferon pačiam. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam leisti Viraferon. Nebandykite leisti vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikiamus dalykus:

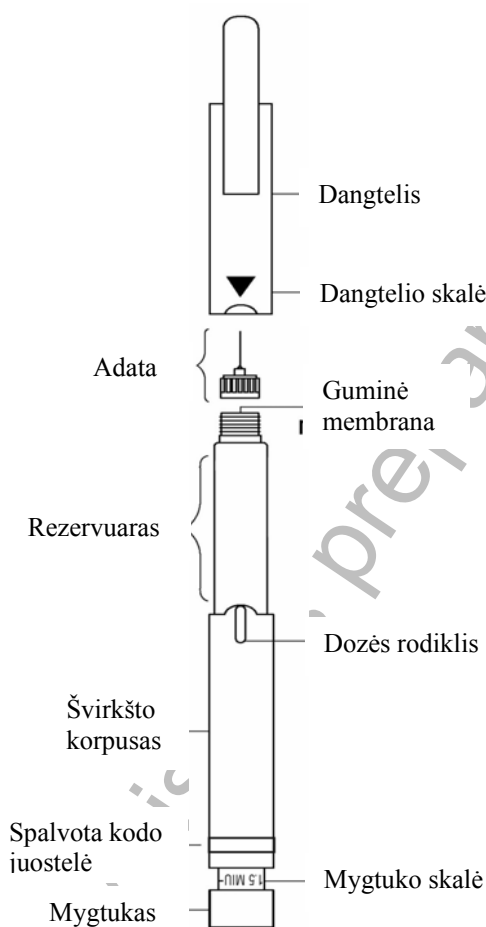
- Viraferon daugiadozį švirkštą;
- adatą poodinei injekcijai (įdėta į pakuotę);
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas. Pakuotėje esančias injekcines adatas naudokite tik Viraferon leisti.

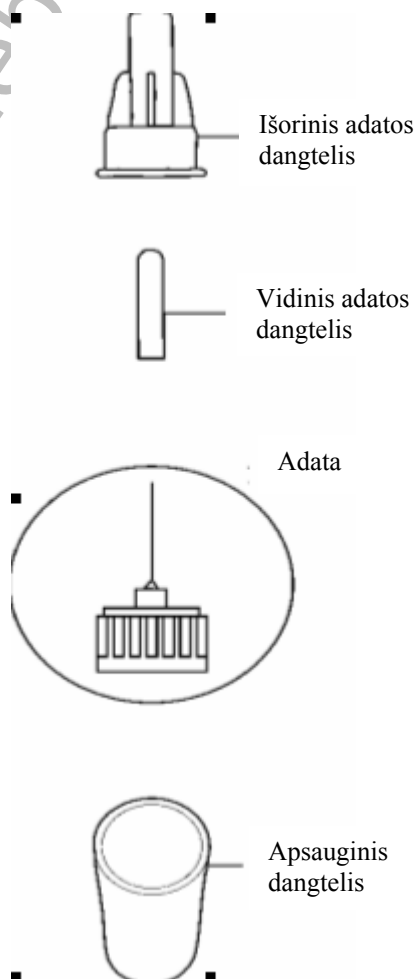
Kiekvienai dozei naudokite naują adatą. Injekcijos metu tirpalas turi būti kambario temperatūros.

A ir B piešiniuose parodytos daugiadozio švirkšto ir injekcinės adatos dalys. Svarbiausios dalys:

- mygtuko skalė parodo, kokia dozė nustatyta;
- kai švirkštas laikomas adata į viršų, jo apačioje yra rožinė spalvota kodinė juostelė ir mygtukas;
- švirkštas gali būti visiškai uždarytas tik tada, kai ant dangtelio esantis trikampis sutampa su dozės indikatoriumi, esančiu ant švirkštimo priemonės korpuso.



A piešinys



B piešinys

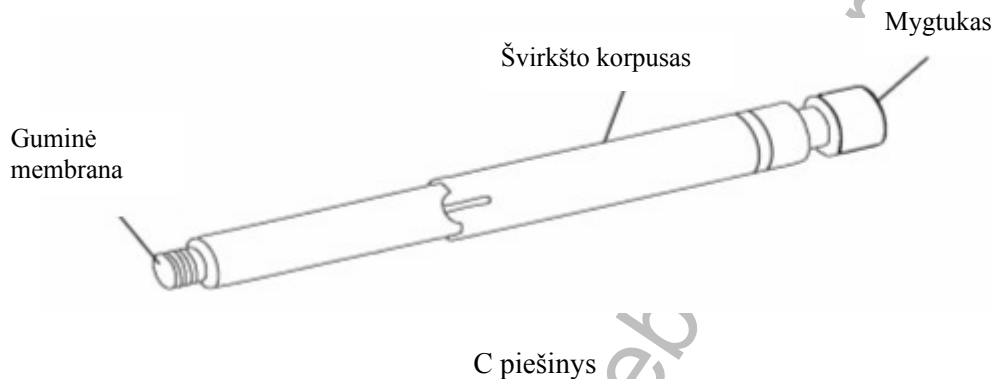
Viraferon dozės paėmimas

Daugiadozį švirkštą reikia išimti iš šaldytuvo likus maždaug pusvalandžiui iki injekcijos, kad švirkšte esantis tirpalas sušiltų iki kambario temperatūros.

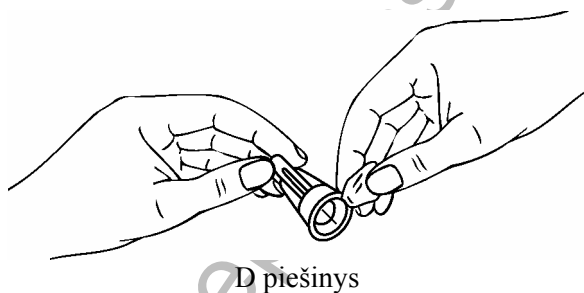
Pasirengę atlikti injekciją, paruoškite daugiadozį švirkštą tokiu būdu:

Prieš leisdami patikrinkite, ar Viraferon tirpalas skaidrus ir bespalvis. Jei tirpalas nesklaidrus ir nevienalytis ar jame yra kokių nors dalelių, nenaudokite jo.

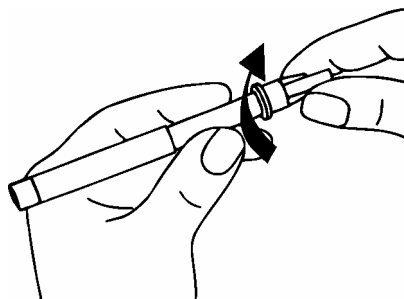
Nuimkite švirkšto dangtelį ir dezinfekuokite guminę membraną (žr. C piešinį) vienu tamponu.



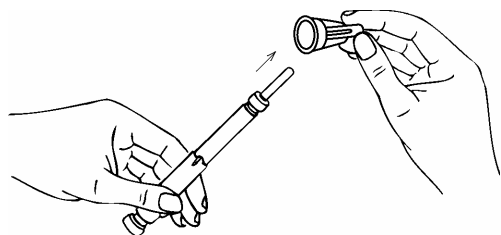
Nuimkite nuo adatos apsauginį dangtelį. Atkreipkite dėmesį, kad nuėmus dangtelį atidengiama užpakalinė adatos dalis (D piešinį).



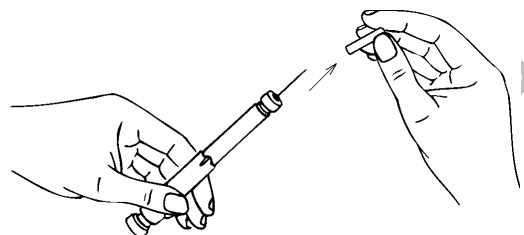
Švelniai užspauskite adatą ant daugiadozio švirkšto, kaip parodyta E piešinyje. (Užpakalinė adatos dalis pradurs guminę membraną, kurią dezinfekavote). Užsukite adatą ant švirkšto, sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę (žr. F piešinį).



Pirmiausia nuimkite išorinį injekcinės adatos dangtelį (G piešinys), tada vidinį, turėdami omenyje, kad adata bus atidengta (H piešinys). Neišmeskite išorinio adatos dangtelio, nes jo dar prireiks.



G piešinys

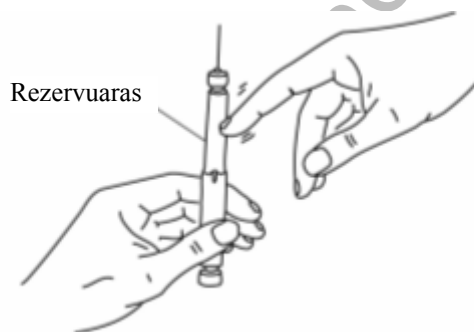


H piešinys

Dabar daugiadozis švirkštas paruoštas naudoti. Kadangi adatoje ar pačiame švirkšto rezervuare gali būti šiek tiek oro, reikia pašalinti oro burbuliukus. Tai vadinamasis oro šūvis.

Paimkite Viraferon tirpalo daugiadozį švirkštą adata į viršų.

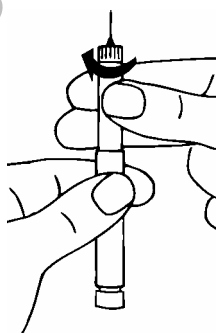
Stuktelkite į švirkšto rezervuarą pirštu taip, kad oro burbuliukai pakiltų į viršų, po pat adata (I piešinys).



Rezervuaras

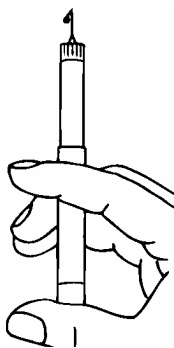
I piešinys

Paimkite švirkšto korpusą ir sukite jo rezervuarą pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta J piešinyje, kol pajusite trakstelėjimą.



J piešinys

Laikydami švirkštą adata į viršų, iki galo nuspauskite mygtuką ir pažiūrėkite, ar iš adatos pasirodo Viraferon injekcinio tirpalo lašas. (Atkreipkite dėmesį į lašą ant injekcinės adatos galiuko K piešinyje).

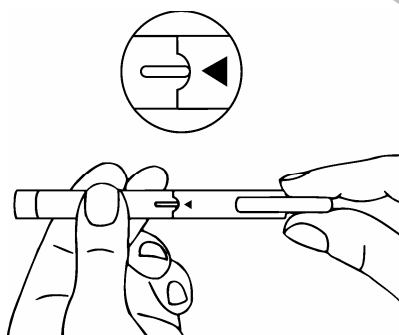


K piešinys

Jei lašas nepasirodo, imkite kitą daugiadozį švirkštą, o neveikiantį grąžinkite tiekėjui.

Pastaba: daugiadoziame švirkšte gali likti šiek tiek oro, bet tai nesvarbu, jei pašalinote orą iš adatos, dozė bus tiksli.

Uždėkite Viraferon daugiadozio švirkšto dangtelį taip, kad ant jo esantis trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta L piešinyje



L piešinys

Švirkštas paruoštas injekcijai. Laikykite jį už vidurio – taip bus lengviau paspausti mygtuką ir suleisti reikiamą dozę.

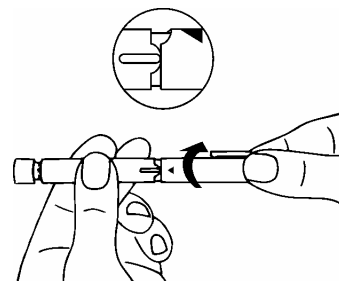
Kad nustatyti teisingą dozę, laikykite švirkštą viena ranka horizontaliai už korpuso. Kita ranka sukite dangtelį pagal laikrodžio rodyklę kaip parodyta M piešinyje parodyta kryptimi. Mygtukas iškils, rodydamas nustatytą dozę. Nustatydami reikiamą dozę sukite dangtelį tiek kartų, kaip nurodyta toliau:

Pasukimų ir trakstelėjimų skaičius

Dozės atitikmuo (milijonais TV),
kai yra naudojamas Viraferon
injekcinis tirpalas 60 milijonų TV,
daugiadozis švirkštas

1 pilnas pasukimas (5 trakstelėjimai)

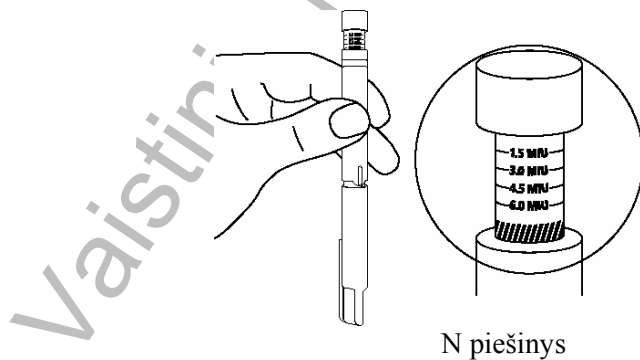
5



6 trakstelėjimai	6	M piešinys
7 trakstelėjimai	7	
8 trakstelėjimai	8	
9 trakstelėjimai	9	
2 pilni pasukimai (10 trakstelėjimų)	10	
11 trakstelėjimų	11	
12 trakstelėjimų	12	
13 trakstelėjimų	13	
14 trakstelėjimų	14	
3 pilni pasukimai (15 trakstelėjimų)	15	
16 trakstelėjimų	16	
17 trakstelėjimų	17	
18 trakstelėjimų	18	
19 trakstelėjimų	19	
4 pilni pasukimai (20 trakstelėjimų)*	20	

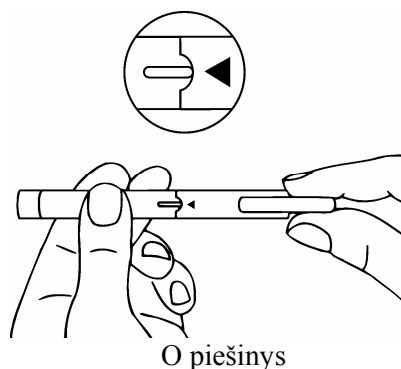
* 4 pilni pasukimai atitinka didžiausią vienos injekcijos metu skirtiną dozę. Daugiadozis švirkštas yra sukonstruotas tokiu būdu, jog jame esantis 60 milijonų TV turinys suleidžiamas dozėmis nuo 5 iki 20 milijonų TV. Daugiadozių švirkštų galėsite sušvirkšti daugiausia 12 dozių po 5 milijonus TV per laiką, neviršijantį 4 savaičių.

Mygtuko skalė parodys, kokią dozę nustatėte (N piešinys). Jei dozės atitikmuo yra pilnas pasukimas, tai skalė turėtų sutapti su pažymėta teisinga doze. Jei dozės atitikmuo yra trakstelėjimas tarp pilnų pasisukimų, tai skalė turėtų atsidurti viduryje tarp dviejų pažymėtų pilnų dozių. Patikrinkite, ar dozė teisinga.



N piešinys

Po kiekvieno apsisukimo patikrinkite, ar trikampis yra prieš dozės indikatorių (O piešinys). Jei nustatėte neteisingą dozę, sukite dangtelį atgal (prieš laikrodžio rodyklę) kiek galite, kol mygtukas sugrįš į pradinę padėtį. Tada pradėkite iš naujo. Nustatę teisingą dozę, galite atlikti injekciją.



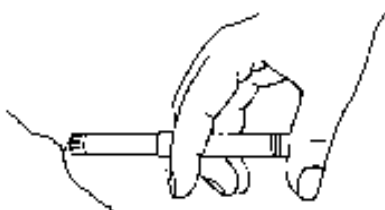
O piešinys

Tirpalo suleidimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę. Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą apytikriai 45° kampu.

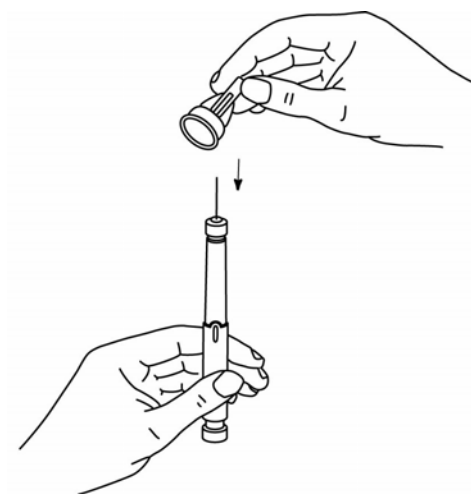
Suleiskite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo (P piešinys).



P piešinys

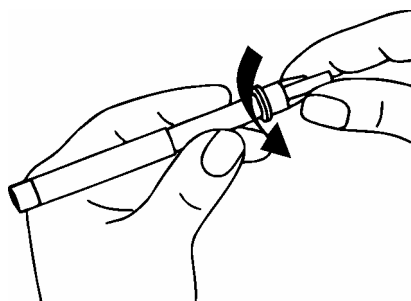
Laikydami mygtuką nuspaudę, keletą sekundžių palaikykite adatą įdurtą, kad Viraferon tirpalas pasiskirstytų po oda, tada ištraukite.

Atsargiai vėl uždėkite viršutinį adatos dangtelį (Q piešinys).

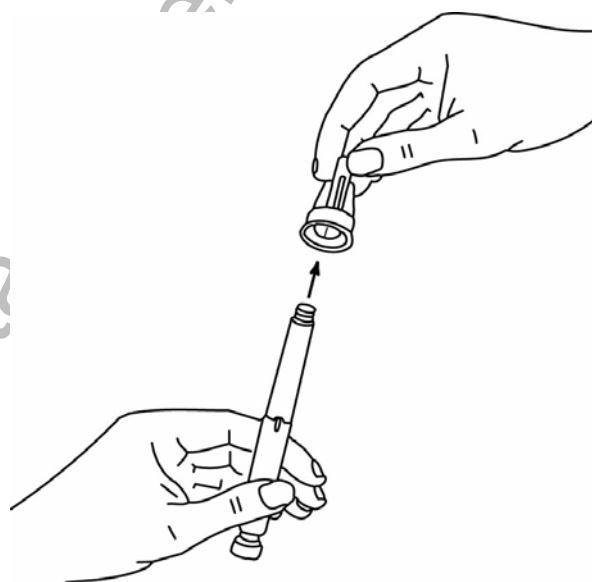


Q piešinys

Sukdami prieš laikrodžio rodyklę, nusukite adatą kaip pavaizduota R piešinyje. Po to atsargiai nuimkite adatą nuo švirkštimo priemonės ir išmeskite ją uždengtą dangteliu (S piešinys).

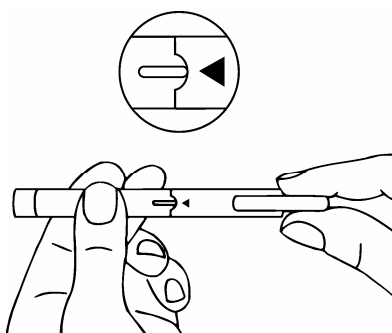


R piešinys



S piešinys

Vėl uždėkite švirkštimo priemonės dangtelį, kad trikampis būtų ties dozės indikatoriumi kaip parodyta T piešinyje. Padėkite švirkštimo priemonę atgal į šaldytuvą.



T piešinys

Vaistinis preparatas neberegistruotas