

PIELIKUMS I

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 1 miljons SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri satur 1 miljonu SV alfa-2b interferona (Interferon alfa-2b), kas iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 1 miljonu SV alfa-2b interferona

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārst, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārlicinieties vai esat izvēlējies atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanos nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairāgdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % pret 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējama terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Pacientiem, kas regulāri/atkārtoti saņem no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, jāapsver atbilstoša vakcinācija (A un B hepatīts).

Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas iespējamas, lietojot medicīniskos produktus, kas gatavoti no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver donoru atlasīšanu, atsevišķu nodoto asiņu un plazmas fondu pārbaudi uz specifiskiem infekcijas marķieriem un efektīvu ražošanas posmu iekļaušanu vīrusu inaktivēšanai/likvidēšanai. Neskatoties uz to, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas iegūti produkti, infekciozo aģentu pārvešanas iespēju nevar pilnībā izslēgt. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem un citiem patogēniem.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu pārvešanu ar albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi lietojot Viraferon pacientam, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkcijas, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineāras augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīvā vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonijs
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi ^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi ^s Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte

Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un vidēnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopecija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi,

Ļoti reti:	eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzeru traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Par drošību attiecībā uz pārnesamiem aģentiem skatīt apakšpunktu 4.4.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatrišku

kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % pret. 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze ^s Hipertireoze ^s , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija ^s , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainis stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem:</u> sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§] Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATKĶ kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pētiķu sugas, piem., Rēzus pētiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klirens. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama saslimšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m^2 trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlīnā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlīnā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas viroloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks AlAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 % pret 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos

šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Cochran-Mantel Haenszel Chi* kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *chi* kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % pret 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas AIAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % pret 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķīstamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos, tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiēm. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiēm, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Glicīns,
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Cilvēka albumīna šķīdums,

Šķīdinātājs: Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc šķīdināšanas: tiek rekomendēta tūlītēja lietošana. Tomēr preparāts saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas, ja to uzglabā līdz 25°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem un/vai lai atvieglotu lietošanu ambulatori, neatšķaidīts preparāts pirms lietošanas var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C četras nedēļas, ievērojot tā derīguma termiņu. Ja preparātu neizšķīdina šo četru nedēļu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

24 mg pulveris (atbilst 1 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls)

ar 1 injekcijas šļirci, 2 injekcijas adatām un 1 tīrīšanas tamponu.

Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojama pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai šķīdināšana parenterālai ievadīšanai: Viraferon ir pieejams pulvera veidā ar stiprumu 1 miljons SV/ml vienreizējai lietošanai. Flakona saturs ir jāšķīdina 1 ml ūdens injekcijām. Atšķaidītie šķīdumi ir izotoniski un domāti parenterālai ievadīšanai.

Atbilstoša piesardzība ir jāievēro šķīdināšanas procesā, lai izsargātos no mikrobu piekļuves (skatīties lietošanas instrukcijā).

Lietojot sterilu injekcijas šļirci un injekcijas adatu, Viraferon flakonā injicē 1 ml sterila ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai paātrinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu. Atbilstošā deva ir jāatsūc ar sterilu injekcijas šļirci un jāinjicē.

Iegūtais pēc šķīdināšanas šķīdums, tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles pirms to ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkākāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 3 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri satur 3 miljonus SV alfa-2b interferona (Interferon alfa-2b), kas iegūts *E.Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 3 miljonus SV alfa-2b interferona

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārlicinieties vai esat izvēlējies atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu $3\text{ MSV}/\text{m}^2$ ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver $< 47\text{ kg}$, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairāgdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % pret 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukumus un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairoģdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Pacientiem, kas regulāri/atkārtoti saņem no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, jāapsver atbilstoša vakcinācija (A un B hepatīts).

Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas iespējamas, lietojot medicīniskos produktus, kas gatavoti no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver donoru atlasīšanu, atsevišķu nodoto asiņu un plazmas fondu pārbaudi uz specifiskiem infekcijas marķieriem un efektīvu ražošanas posmu iekļaušanu vīrusu inaktivēšanai/likvidēšanai. Neskatoties uz to, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas iegūti produkti, infekciozo aģentu pārnesšanas iespēju nevar pilnībā izslēgt. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem un citiem patogēniem.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu pārnesšanu ar albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi lietojot Viraferon pacientam, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzeru patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2.8 % slimnieku attīstās vairogdziedzeru traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzeru disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzeru stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzeru traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzeru disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzeru disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzeru disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzeru funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzeru funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzeru novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzeru disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzeru patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzeru stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzeru disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetrovira Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktu 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacienti vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonijs
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi ^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi ^s Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte

Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un vidēnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju

Ļoti reti:	traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzerā traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Par drošību attiecībā uz pārnēsamiem aģentiem skatīt apakšpunktu 4.4.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatrišku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma

vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecinīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parastēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja	

un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainis stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem:</u> sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATĶ kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pētiķu sugas, piem., Rēzus pētiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksicitātes pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klirens. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama saslimšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m^2 trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlīnā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlīnā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas viroloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks AlAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56% , salīdzinot ar 32% pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos

šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā), vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai), vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuru vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. ge noti ps	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. ge noti ps	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Cochran-Mantel Haenszel Chi* kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *chi* kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījušies slimības recidīvi. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 %, salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādu pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un truši. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai truši, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisošā iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Glicīns,
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Cilvēka albumīna šķīdums,

Šķīdinātājs: Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc šķīdināšanas: tiek rekomendēta tūlītēja lietošana. Tomēr preparāts saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas, ja to uzglabā līdz 25°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem un/vai lai atvieglotu lietošanu ambulatori, neatšķaidīts preparāts pirms lietošanas var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C četras nedēļas, ievērojot tā derīguma termiņu. Ja preparātu neizšķīdina šo četru nedēļu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

24 mg pulveris (atbilst 3 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) ar 1 injekcijas šļirci, 2 injekcijas adatām un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Vai

24 mg pulveris (atbilst 3 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) Iepakojuma lielums 6 komplekti.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai šķīdināšana parenterālai ievadīšanai: Viraferon ir pieejams pulvera veidā ar stiprumu 3 miljoni SV/ml vienreizējai lietošanai. Flakona saturs ir jāšķīdina 1 ml ūdens injekcijām. Atšķaidītie šķīdumi ir izotoniski un domāti parenterālai ievadīšanai.

Atbilstoša piesardzība ir jāievēro šķīdināšanas procesā, lai izsargātos no mikrobu piekļuves (skatīties lietošanas instrukcijā).

Lietojot sterilu injekcijas šļirci un injekcijas adatu, Viraferon flakonā injicē 1 ml sterila ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai paātrinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu. Atbilstošā deva ir jāatsūc ar sterilu injekcijas šļirci un jāinjicē.

Iegūtais pēc šķīdināšanas šķīdums, tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles pirms to ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 5 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri satur 5 miljonus SV alfa-2b interferona (Interferon alfa-2b), kas iegūts *E.Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 5 miljonus SV alfa-2b interferona

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris.

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavīrīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavīrīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavīrīna zāļu aprakstu par ribavīrīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavīrīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieauguši) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavīrīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavīrīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavīrīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavīrīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavīrīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavīrīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezuma slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējama terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Pacientiem, kas regulāri/atkārtoti saņem no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, jāapsver atbilstoša vakcinācija (A un B hepatīts).

Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas iespējamas, lietojot medicīniskos produktus, kas gatavoti no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver donoru atlasīšanu, atsevišķu nodoto asiņu un plazmas fondu pārbaudi uz specifiskiem infekcijas marķieriem un efektīvu ražošanas posmu iekļaušanu vīrusu inaktivēšanai/likvidēšanai. Neskatoties uz to, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas iegūti produkti, infekciozo aģentu pārņemšanas iespēju nevar pilnībā izslēgt. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem un citiem patogēniem.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu pārņemšanu ar albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi lietojot Viraferon pacientam, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2.8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izžušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineāras augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacienti vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonijs
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi ^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi ^s Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte

Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija Mononeiropātija, koma
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē, retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīklenes artēriju vai vēnu tromboze, optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži:

Reti:

Ļoti reti:

Nezināmi:•

Sirdsklauves, tahikardija

Kardiomiopātija

Miokarda infarkts, sirds išēmija

Aritmija• • **Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Bieži:

Ļoti reti: •

Hipertensija

Perifērā išēmija, hipotensija• • **Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības**

Ļoti bieži:

Bieži:

Ļoti reti: •

Dispnoja*, klepus*

Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus

Plaušu infiltrāti, pneimonīts• • **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Ļoti bieži:

Bieži:

Ļoti reti:

Nezināmi:•

Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija

Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti

izkārnījumi

Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana

Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti)[§] • **Aknu un/vai žultsceļu traucējumi**

Bieži:

Ļoti reti: •

Aknu palielināšanās

Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākumam) • **Ādas un zemādas audu bojājumi**

Ļoti bieži:

Bieži:

Ļoti reti: •

Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana

Psoriāze (jauna vai saasinājums)[§], makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi

Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme* • **Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi**

Ļoti bieži:

Bieži:

Ļoti reti: •

Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos

Artrīts

Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes • **Nieru un urīnceļu traucējumi**

Bieži:

Ļoti reti: •

Bieža urinēšana

Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms • **Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:**

Bieži •

Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi • **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā**

Ļoti bieži:

Bieži:

Ļoti reti: •

Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis[§], gripai līdzīgi simptomi[§], astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums

Sāpes injekcijas vietā

Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums • **Izmeklējumi**

Ļoti bieži: •

Ķermeņa masas samazināšanās • • *Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izžušanu.

Par drošību attiecībā uz pārnesamiem aģentiem skatīt apakšpunktu 4.4.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskās blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži:	Hipotireoze [§]

Bieži:	Hipertireoze ^s , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija ^s , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipostēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinorēja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem:</u> sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis ^s , gripai līdzīgi simptomi ^s , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi	

Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas

ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūst no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, p < 0,01 sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas viroloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītajām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma ≥ 80 % Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma < 80 % no ordinētās ārstēšanas (56 % , salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %

1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērs aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga

intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T_{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai

subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Glicīns,
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Cilvēka albumīna šķīdums,

Šķīdinātājs: Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc šķīdināšanas: tiek rekomendēta tūlītēja lietošana. Tomēr preparāts saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas, ja to uzglabā līdz 25°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem un/vai lai atvieglotu lietošanu ambulatori, neatšķaidīts preparāts pirms lietošanas var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C četras nedēļas, ievērojot tā derīguma termiņu. Ja preparātu neizšķīdina šo četru nedēļu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

24 mg pulveris (atbilst 5 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) ar 1 injekcijas šļirci, 2 injekcijas adatām un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Vai

24 mg pulveris (atbilst 5 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) Iepakojuma lielums 6 komplekti.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai šķīdināšana parenterālai ievadīšanai: Viraferon ir pieejams pulvera veidā ar stiprumu 5 miljoni SV/ml vienreizējai lietošanai. Flakona saturs ir jāšķīdina 1 ml ūdens injekcijām. Atšķaidītie šķīdumi ir izotoniski un domāti parenterālai ievadīšanai.

Atbilstoša piesardzība ir jāievēro šķīdināšanas procesā, lai izvairītos no mikrobu piekļuves (skatīties lietošanas instrukcijā).

Lietojot sterilu injekcijas šļirci un injekcijas adatu, Viraferon flakonā injicē 1 ml sterila ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai paātrinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu. Atbilstošā deva ir jāatsūc ar sterilu injekcijas šļirci un jāinjicē.

Iegūtais pēc šķīdināšanas šķīdums, tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles pirms to ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Virafeon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 10 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri satur 10 miljonus SV alfa-2b interferona (Interferon alfa-2b), kas iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 10 miljonus SV alfa-2b interferona

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdinātājs

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavīrīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavīrīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavīrīna zāļu aprakstu par ribavīrīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavīrīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavīrīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavīrīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavīrīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavīrīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavīrīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavīrīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezuma slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijuši smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairāgdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Pacientiem, kas regulāri/atkārtoti saņem no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, jāapsver atbilstoša vakcinācija (A un B hepatīts).

Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas iespējamas, lietojot medicīniskos produktus, kas gatavoti no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver donoru atlasīšanu, atsevišķu nodoto asiņu un plazmas fondu pārbaudi uz specifiskiem infekcijas marķieriem un efektīvu ražošanas posmu iekļaušanu vīrusu inaktivēšanai/likvidēšanai. Neskatoties uz to, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas iegūti produkti, infekciozo aģentu pārnesšanas iespēju nevar pilnībā izslēgt. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem un citiem patogēniem.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu pārnesšanu ar albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi lietojot Viraferon pacientam, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2.8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktu 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonijs
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze, hipertireoze Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija, apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte

Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā [§]
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija Mononeiropātija, koma [§]
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē [§] , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīklenes artēriju vai vēnu tromboze [§] , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti [§]
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija [§]
Respiratorās, krūšu kurvja un vidēnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti [§] , pneimonīts [§]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) [§]
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) [§] , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju

Ļoti reti:	traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzerā traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Par drošību attiecībā uz pārnēsamiem aģentiem skatīt apakšpunktu 4.4.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatrišku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma

vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecinīgi 2,4 %, salīdzinot ar. 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja	

un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainais stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem:</u> sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATĶ kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pētiķu sugas, piem., Rēzus pētiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klirens. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama saslimšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m^2 trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlīnā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlīnā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas viroloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PQR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo viroloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56% , salīdzinot ar 32% pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos

šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Cochran-Mantel Haenszel Chi* kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *chi* kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķīstamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeja nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiēm. Diēnnakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiēm, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Glicīns,
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Cilvēka albumīna šķīdums,

Šķīdinātājs: Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc šķīdināšanas: tiek rekomendēta tūlītēja lietošana. Tomēr preparāts saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 24 stundas, ja to uzglabā līdz 25°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem un/vai lai atvieglotu lietošanu ambulatori, neatšķaidīts preparāts pirms lietošanas var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C četras nedēļas, ievērojot tā derīguma termiņu. Ja preparātu neizšķīdina šo četru nedēļu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

24 mg pulveris (atbilst 10 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) ar 1 injekcijas šļirci, 2 injekcijas adatām un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojuma lielums 1 vai 10 komplekti.

Vai

24 mg pulveris (atbilst 10 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (butilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) un 1 ml ūdens injekcijām, kas iepildīts ampulā (I klases flintstikls) Iepakojuma lielums 6 komplekti. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai šķīdināšana parenterālai ievadīšanai: Viraferon ir pieejams pulvera veidā ar stiprumu 10 miljoni SV/ml vienreizējai lietošanai. Flakona saturs ir jāšķīdina 1 ml ūdens injekcijām. Atšķaidītie šķīdumi ir izotoniski un domāti parenterālai ievadīšanai.

Atbilstoša piesardzība ir jāievēro šķīdināšanas procesā, lai izsargātos no mikrobu piekļuves (skatīties lietošanas instrukcijā).

Lietojot sterilu injekcijas šļirci un injekcijas adatu, Viraferon flakonā injicē 1 ml sterila ūdens injekcijām. Viegli sakrata, lai paātrinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu. Atbilstošā deva ir jāatsūc ar sterilu injekcijas šļirci un jāinjicē.

Iegūtais pēc šķīdināšanas šķīdums, tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles pirms to ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens Viraferon flakons, šķīdums injekcijām satur 3 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 0,5 mililitros šķīduma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavīrīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavīrīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārlicinieties vai esat izvēlējies atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana

bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana līdzekļu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem,

kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās.

Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izžušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns.

Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

(no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija ^s
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida

	eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, atzietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis ^s , gripai līdzīgi simptomi ^s , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums

Bieži:	Sāpes injekcijas vietā
Ļoti reti:	Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeuropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecinīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības.	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss

	iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze ^s Hipertireoze ^s , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija ^s , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapni, apātija
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainis stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi	

Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μ g nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
1. pētījums¹				2. pētījums²		
pegilēts alfa-2b interferons (1,5 μ g/kg nedēļā) + ribavirīns	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a		pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c μ g nedēļā) + ribavirīns	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b

	(800 mg)			(800 - 1200 mg) ^d		
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Cochran-Mantel Haenszel Chi* kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *chi* kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrija edetāts,
Nātrija hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml šķīdums (atbilst 3 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Vai

0,5 ml šķīdums (atbilst 3 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu.
Iepakojuma lielums 1, 6 vai 12 komplekti.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon šķīdumu injekcijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, Viraferon pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkākā paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Virafeon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens Viraferon flakons, šķīdums injekcijām satur 5 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 0,5 mililitros šķīduma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsti, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma, un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezīga slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana

bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana līdzekļu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem,

kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās.

Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izžušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1.,2.,4.,8.,12.un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmajai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns.

Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

(no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija [§]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi[§] Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse [§]
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze [§] , hipertireoze [§] Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija [§] , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā [§]
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija Mononeuropātija, koma [§]
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē [§] , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze [§] , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti [§]

Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis ^s , gripai līdzīgi simptomi ^s , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā

	Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeuropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izžušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecinīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības.	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATKĶ kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnās, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas

nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma ≥ 80 % Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu

gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma < 80 % no ordinētās ārstēšanas (56 % , salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirin (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērs aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzī terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un truši. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiņiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiņiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrija edetāts,
Nātrija hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml šķīdums (atbilst 5 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Vai

0,5 ml šķīdums (atbilst 5 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojuma lielums 1, 6 vai 12 komplekti. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon šķīdumu injekcijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, Viraferon pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens Viraferon flakons, šķīdums injekcijām satur 10 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 0,5 mililitros šķīduma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārlicinieties vai esat izvēlējies atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma, un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezuma slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana

bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana līdzekļu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieaugušie pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem,

kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās.

Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izžušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbaužu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns.

Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži

(no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija [§]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi[§] Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse [§]
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze [§] , hipertireoze [§] Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija [§] , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā [§]
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija Mononeuropātija, koma [§]
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē [§] , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze [§] , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti [§]

Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis ^s , gripai līdzīgi simptomi ^s , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā

	Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeuropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izžušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecinīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības.	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATKĶ kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnās, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas

nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūst no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma ≥ 80 % Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu

gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma < 80 % no ordinētās ārstēšanas (56 % , salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41 %	47 %
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirin (1000/1200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir < 800 000 SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši *Cochran-Mantel Haenszel Chi* kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši *chi* kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*

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

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzī terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundām pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un truši. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiņiem 20 x 10⁶ SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiņiem lietoja 100 x 10⁶ SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrija edetāts,
Nātrija hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīdums (atbilst 10 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
Iepakojuma lielums 1 komplekts.

Vai

1 ml šķīdums (atbilst 10 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns) ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojuma lielums 1, 6 vai 12 komplekti. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon šķīdumu injekcijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, Viraferon pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Pēc devas izlietošanas jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens Viraferon vairākdevu flakons, šķīdums injekcijām satur 18 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 3 mililitros šķīduma

Viens ml šķīduma satur 6 miljonus SV interferona alfa-2b

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādu indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neitropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairākgriezīga slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir nealiekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējama terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2.8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH

koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam daži pacienti var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbaužu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efeks uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto

nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija ^s
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija Mononeuropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī

Reti:	Asinsizplūdumi tīklenēs, retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīklenes artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	

Ļoti bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums
Bieži:	Sāpes injekcijas vietā
Ļoti reti:	Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādības biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzeru traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma ALAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības.	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze ^s Hipertireoze ^s , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija ^s , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reīno slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainis stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopecija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un	

saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvāru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvāru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem

interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, p < 0,01 sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pasu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām.

Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41%	47%
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μ g nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons	Viraferon (3 MSV TRN)	p vērtīb	pegilēts alfa-2b interferons	Viraferon (3 MSV TRN)	p vērtība ^b

	(1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	+ ribavirīns (800 mg)	a ^a	(100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	+ ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērs aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedevis nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrija edetāts,
Nātrija hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc pirmās flakona atvēršanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 28 dienas uzglabājot to pie temperatūras 2°C - 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc flakona atvēršanas medikamentu drīkst uzglabāt ilgākais 28 dienas pie temperatūras 2°C - 8°C. Lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un apstākļu ievērošanu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasadēt.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

3 ml šķīdums (atbilst 18 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
Iepakojuma lielums 1, 2 vai 12 komplekti.

Vai

3 ml šķīdums (atbilst 18 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
ar 6 injekcijas šļircēm, 6 injekcijas adatām un 12 tīrīšanas tamponiem.
Iepakojuma lielums 1 komplekts.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon šķīdumu injekcijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, Viraferon pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkākā paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens Viraferon vairākdevu flakons, šķīdums injekcijām satur 25 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b* (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 2,5 mililitros šķīduma

Viens ml šķīduma satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādai indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar

Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocīti $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocīti $< 100\,000/\text{mm}^3$). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas ($< 1\,200/\text{mm}^3$), smagas neitropēnijas ($< 750/\text{mm}^3$) vai smagas trombocitopēnijas ($< 70\,000/\text{mm}^3$) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu $3\text{ MSV}/\text{m}^2$ ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver $< 47\text{ kg}$, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavīrīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

Viraferon var tikt ievadīts lietojot gan sterila stikla, gan plastmasas vienreizējās lietošanas šļirces.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavīrīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavīrīnu, skatīt arī ribavīrīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izžušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīkles artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izžušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējama terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2.8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH

koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas maziem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākumam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertiliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto

nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazitozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija ^s
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija Mononeuropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī

Reti:	Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākumam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūtis slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	

Ļoti bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums
Bieži:	Sāpes injekcijas vietā
Ļoti reti:	Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma ALAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības.	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze ^s Hipertireoze ^s , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija ^s , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reīno slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainis stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopecija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskulu un	

saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem

interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izklūst no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanās un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pasu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām.

Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41%	47%
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirīns (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μ g nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums¹			2. pētījums²		
	pegilēts alfa-2b interferons	Viraferon (3 MSV TRN)	p vērtīb	pegilēts alfa-2b interferons	Viraferon (3 MSV TRN)	p vērtība ^b

	(1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	+ ribavirīns (800 mg)	a ^a	(100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	+ ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar Viraferon bija attīstīties slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PQR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskai atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērs aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulārās zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem 6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedevis nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Dienakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēju un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs, hidrogēnfosfāts,
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrijs edetāts,
Nātrijs hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc pirmās flakona atvēršanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 28 dienas uzglabājot to pie temperatūras 2°C - 8°C.
No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc flakona atvēršanas preparātu drīkst uzglabāt ilgākais 28 dienas pie temperatūras 2°C - 8°C. Lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un apstākļu ievērošanu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Transportēšanas nolūkiem preparāts var tikt uzglabāts temperatūrā līdz 25°C septiņas dienas pirms lietošanas ievērojot tā derīguma termiņu. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu neizlieto šo septiņu dienu laikā, to nevar likt atpakaļ ledusskapī uzglabāšanai un tas ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml šķīdums (atbilst 25 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
Iepakojuma lielums 1, 2 vai 12 komplekti.

Vai

2,5 ml šķīdums (atbilst 25 MSV) ir iepildīts flakonā (I klases flintstikls) ar aizbāzni (halobutilgumija), kas noslēgts ar vāciņu (alumīnija) un aizsargvāciņu (polipropilēns)
ar 6 injekcijas šļircēm, 6 injekcijas adatām un 12 tīrīšanas tamponiem.
Iepakojuma lielums 1 komplekts.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliedzinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon šķīdumu injekcijām var injicēt tūlīt pēc aprēķinātās devas atsūkšanas no flakona ar sterilu injekcijas šļirci.

Tāpat kā visas parenterāli ievadāmās zāles, Viraferon pirms tā ievadīšanas ir jāpārbauda vai nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

Sīkākā paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 18 miljonu SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens kārtīdžs satur 18 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 1,2 mililitros.

Viens ml satur 15 miljonus SV interferona alfa-2b.

Injektors ir paredzēts 18 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 1,5 līdz 6 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 1,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārst, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Daudzdevu injektors ir paredzēts lietošanai tikai vienam pacientam.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neutropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četrus mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:
Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai neesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par

pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieaugušie pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi

vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas mazākiem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējama pārbaužu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja AIAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. AIAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā AIAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavīrīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija ^s
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija

Nezināmi:	Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzeru traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attieci 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži

($\geq 1/10$) un bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainais stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk

nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41%	47%
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirin (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 µg/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 µg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar

ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstījusies slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulāras zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķīstamais klīrens l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem

6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jaundzimušiem dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts,
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrija edetāts,
Nātrija hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām q.s.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

15 mēneši

Medikaments saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 27 dienas, ja to uzglabā 2°C - 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc atvēršanas preparātu drīkst uzglabāt ilgākais 27 dienas pie temperatūras 2°C - 8°C. Lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un apstākļu ievērošanu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1,2 ml šķīduma (atbilst 18 MSV) ir iepildīts injektora kārtidžā (I klases flintstikls). Kārtidžs no viena gala ir noslēgts ar vāciņu (alumīnija), kas satur ieliktni (brombutila gumija), no otra gala – virzuli (brombutila gumija)
ar 12 injekciju adatām un 12 tīrīšanas tamponiem
Iepakojuma lielums 1, 2 vai 8 komplekti.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Injektors ir paredzēts 18 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 1,5 līdz 6 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlējis atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon, šķīdums injekcijām, daudzdevu pildspalvas injektorā, tiek injicēts zem ādas pēc injekcijas adatas pievienošanas un ordinētās devas atzīmēšanas.

Injektors jāizņem no ledusskapja apmēram 30 minūtes pirms ievadīšanas, lai ļautu injicējamam šķīdumam sasniegt istabas temperatūru (ne vairāk kā 25°C).

Sīkāk paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Katrs injektors ir domāts maksimāli četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tā ir jāiznīcina. Katrai devai jālieto jauna injekcijas adata. Pēc katras lietošanas injekcijas adata jāizmet drošā vietā un injektors nekavējoties jāatliek atpakaļ ledusskapī. Gadījumā, ja medikaments nejauši ir atstāts istabas temperatūrā, tam ir atļauts atrasties istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 48 stundām (divām dienām) visā četru nedēļu lietošanas laikā. Lietojot Viraferon injektoru tas ir nodrošināts ar nepieciešamām adatām un tamponiem, lai varētu ievadīt pat vismazākās devas. Pacients ir jābrīdina, ka jebkura pāri palikusī adata un tampons pēc pedējās devas izlietošanas, ir jāizmet atbilstošā un drošā vietā.

Tāpat kā visi parenterālie medikamenti, Viraferon šķīdums injekcijām pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli uz daļiņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 30 miljonu SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens kārtidz satur 30 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 1,2 mililitros.

Viens ml satur 25 miljonus SV interferona alfa-2b.

Injektors ir paredzēts 30 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 2,5 līdz 10 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 2,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar histoloģiski apstiprinātu hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsti, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Daudzdevu injektors ir paredzēts lietošanai tikai vienam pacientam.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neutropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 miljoni SV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieaugušie) ar slimības recidīvu:

Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontrindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tūlveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sāstrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai neesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par

pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieauguši pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējamais terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izziņa tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas mazie bērni ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīnu un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pēc tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leikocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbaugu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja ALAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. ALAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā ALAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīvā vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavīrīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavīrīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonija ^s
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi^s Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse ^s
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze ^s , hipertireoze ^s Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija ^s , apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā ^s
Nervu sistēmas traucējumi^s Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineuropātija

Nezināmi:	Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas un krūts	

slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoxiskiem preparātiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzera traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeuropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma ALAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanas biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobūmā, čūlainais stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu	

bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautisku standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk

nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlīnā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlīnā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41%	47%
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirin (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 $\mu\text{g/kg}$ nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μg nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula	Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar

ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstīties slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulāras zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķīstamais klīrens l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem

6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts,
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrijs edetāts,
Nātrijs hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām q.s.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

15 mēneši

Preparāts saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 27 dienas, ja to uzglabā 2°C līdz 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc atvēršanas medikamentu drīkst uzglabāt ilgākais 27 dienas pie temperatūras 2°C - 8°C. Lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un apstākļu ievērošanu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1,2 ml šķīduma (atbilst 30 MSV) ir iepildīts injektora kārtidžā (I klases flintstikls). Kārtidžs no viena gala ir noslēgts ar vāciņu (alumīnija), kas satur ieliktni (brombutila gumija), no otra gala – virzuli (brombutila gumija)
ar 12 injekciju adatām un 12 tīrīšanas tamponiem
Iepakojuma lielums 1, 2 vai 8 komplekti.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Injektors ir paredzēts 30 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 2,5 līdz 10 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 2,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon, šķīdums injekcijām, daudzdevu pildspalvas injektorā, tiek injicēts zem ādas pēc injekcijas adatas pievienošanas un ordinētās devas iestatīšanas.

Injektors jāizņem no ledusskapja apmēram 30 minūtes pirms ievadīšanas, lai ļautu injicējamam šķīdumam sasniegt istabas temperatūru (ne vairāk kā 25°C).

Sīkāki paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Katrs injektors ir domāts maksimāli četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tas ir jāiznīcina. Katrai devai jālieto jauna injekcijas adata. Pēc katras lietošanas injekcijas adata jāizmet drošā vietā un injektors nekavējoties jāatliek atpakaļ ledusskapī. Gadījumā, ja medikaments nejauši ir atstāts istabas temperatūrā, tam ir atļauts atrasties istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 48 stundām (divām dienām) visā četru nedēļu lietošanas laikā. Lietojot Viraferon injektoru tas ir nodrošināts ar nepieciešamām adatām un tamponiem, lai varētu ievadīt pat vismazākās devas. Pacients ir jābrīdina, ka jebkura pāri palikusī adata un tampons pēc pēdējās devas izlietošanas, ir jāizmet atbilstošā un drošā vietā.

Tāpat kā visi parenterālie medikamenti, Viraferon šķīdums injekcijām pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli uz daļiņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 60 miljonu SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens kārtidz satur 60 miljonus SV rekombinantā interferona alfa-2b (Interferon alfa-2b), kas tiek iegūts *E. Coli* šūnās ar rekombinantu DNS tehnoloģiju, 1,2 mililitros.

Viens ml satur 50 miljonus SV interferona alfa-2b.

Injektors ir paredzēts 60 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 5 līdz 20 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hroniskais B hepatīts: Pieaugušu pacientu ārstēšanai ar hronisku B hepatītu, saistībā ar novēroto B hepatīta vīrusa replikāciju (HBV-DNS un HBeAg klātbūtne serumā), paaugstinātu alanīnaminotransferāžu (AlAT) līmeni un histoloģiski apstiprinātu aknu iekaisumu un/vai fibrozi.

Hroniskais C hepatīts:

Pieaugušie pacienti:

Viraferon ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar histoloģiski apstiprinātu hronisku C hepatītu, kam ir paaugstināts transamināžu līmenis bez aknu dekompensācijas, un kas ir pozitīvi uz seruma HCV-RNS vai anti-HCV (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pie šīs indikācijas Viraferon vislabāk ir lietot kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni un pusaudži:

Viraferon ir paredzēts lietot kombinācijā ar ribavirīnu iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju serumā. Lēmums par ārstēšanu katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā slimības progresēšanas pazīmes, piemēram, aknu iekaisumu un fibrozi, kā arī atbildreakcijas prognostiskos faktorus, HCV genotipu un vīrusu slodzi. Paredzamais ārstēšanas ieguvums jāsalīdzina ar klīniskajos pētījumos novērotajiem drošības aspektiem bērniem (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.8 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze slimības ārstēšanā.

Daudzdevu injektors ir paredzēts lietošanai tikai vienam pacientam.

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlējies atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Ja ārstēšanas kursa laikā ar Viraferon, jebkādi indikācijai, attīstās blakusparādības, devu lielums jāmaina vai terapija uz laiku jāpārtrauc, kamēr blakusparādības mazinās. Ja persistējoša vai atgriezeniska nepanesība attīstās pēc piemērotu devu pielāgošanas, vai slimība progresē, ārstēšana ar Viraferon ir jāpārtrauc. Uzturošo devu shēmām, ievadāmām zem ādas, pēc ārsta ieskatiem, devas ievadīšanu var izdarīt pacients pats.

Hroniskais B hepatīts: Rekomendējamā deva ir diapazonā no 5 līdz 10 miljoniem SV, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), četrus līdz sešus mēnešus ilgi.

Ievadīšanas devu vajadzētu samazināt par 50 % tajos gadījumos, kad novēro hematoloģiskas izmaiņas (leikocīti < 1 500/mm³, granulocīti < 1 000/mm³, trombocīti < 100 000/mm³). Ārstēšanu vajadzētu pārtraukt smagas leukopēnijas (< 1 200/mm³), smagas neutropēnijas (< 750/mm³) vai smagas trombocitopēnijas (< 70 000/mm³) gadījumos.

Ja pēc triju līdz četru mēnešu terapijas seruma HBV-DNS uzlabošanās nenovēro (lietojot maksimālo panesamo devu), Viraferon lietošanu jāpārtrauc.

Hroniskais C hepatīts: Rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem ir 3 MSV Viraferon, ievada zemādā trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), vai to lietojot kā monoterapiju vai kombinācijā ar ribavirīnu.

Bērni no trīs gadu vecuma un pusaudži: Alfa-2b interferona devu 3 MSV/ m² ievada subkutāni (zem ādas) trīs reizes nedēļā (katru otro dienu) kopā ar ribavirīna kapsulām vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai katru dienu divās reizes devās ēšanas laikā (no rīta un vakarā).

(Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu par ribavirīna kapsulu devām un devu pielāgošanas vadlīnijas pie kombinētās terapijas. Bērni, kas sver < 47 kg, vai arī tie nevar norīt kapsulas, skatīt zāļu aprakstu ribavirīna šķīdumam iekšķīgai lietošanai).

Pacienti (pieauguši) ar slimības recidīvu:

Viraferon lieto kopā ar ribavirīnu

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 6 mēnešu laikā, pacientus rekomendē ārstēt ar kombinēto Viraferon un ribavirīna terapiju vismaz 6 mēnešus.

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Viraferon iedarbība palielinās lietojot to kopā ar ribavirīnu. Ja ir kontraindikācijas vai nepanesamība pret ribavirīnu, labāk ir lietot vienu pašu Viraferon.

Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, kuri iegūti 12 mēnešu laikā, tika rekomendēts ārstēt pacientus ar Viraferon un ribavirīnu kombināciju vismaz 6 mēnešus.

Ārstēšanu jāturpina vēl 6 mēnešus (t.i., kopumā 12 mēnešus) pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc 6 ārstēšanas mēnešiem, un tiem ir 1. genotipa vīrusi (tika noteikti pirms ārstēšanas uzsākšanas) un augsts vīrusu daudzums pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc 6 ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisko atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Viraferon monoterapija

Optimālais ārstēšanas ilgums tikai ar Viraferon vēl nav noteikts, bet ieteiktais ārstēšanas ilgums ir 12 un 18 mēneši.

To rekomendē pacientiem, kuri ir ārstēti tikai ar Viraferon vismaz 3 -4 mēnešus, un kuriem HCV-RNS stāvoklis ir noteikts. Ārstēšanu vajadzētu turpināt pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs.

Bērni un pusaudži: Viraferon efektivitāte un drošība kombinācijā ar ribavirīnu tika pētīta iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem, kuriem ir hroniskais C hepatīts.

1. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 1 gads. Nav domājams, ka pacientiem, kam virusoloģiska atbildreakcija nerodas pēc 12 nedēļām, būs virusoloģiska uzlabošanās (negatīvas prognozes vērtējums 96 %). Virusoloģiska atbildreakcija tiek definēta kā nosakāma HCV-RNS līmeņa izzušana pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Šiem pacientiem terapija jāpārtrauc.

2./3. genotips. Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Virusoloģiska atbildreakcija pēc 1 terapijas gada un turpmākiem 6 novērošanas mēnešiem

1. genotipam radās 36 % gadījumu un 2./3./4. genotipam – 81 % gadījumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, piem., nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja, nesens miokarda infarkts, smagi sirds ritma traucējumi.
- Smaga aknu vai nieru disfunkcija; arī tā, ko rada metastāzes.
- Epilepsija un/vai centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hronisks hepatīts ar dekompensētu aknu cirozi.
- Hronisks hepatīts pacientiem, kuri patreiz vai nesen tikuši ārstēti ar imūnsupresīviem medikamentiem, izņemot īslaicīgu kortikosteroīdu nomaiņu.
- Autoimūnais hepatīts; anamnēzē autoimūna slimība; imūnsupresēti transplantātu recipienti.
- Vairogdziedzera slimība, izņemot, ja to var kontrolēt ar vispārpieņemto terapiju.

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visiem pacientiem:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi: Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar Viraferon un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, novērotas smagas pakāpes CNS reakcijas, īpaši depresija, pašnāvības domas un pašnāvības mēģinājums. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % , salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Lietojot alfa interferonus, novērotas citas CNS reakcijas, tostarp agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par

pašnāvību, ieteicams pārtraukt Viraferon lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik:

Ja ārstēšanas laikā ar alfa-2b interferonu ir nepieciešams novērtēt pieauguša pacienta stāvokli, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, tad to vajadzētu ordinēt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas veikšanas. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Akūtas hipersensivitātes reakcijas (piem., nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmi, anafilakse) pēc interferona alfa-2b ievadīšanas Viraferon lietošanas laikā ir novērotas reti. Ja šādas reakcijas attīstās, medikamenta lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk atbilstoša ārstēšana. Pārejoši izsitumi nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Mērenas līdz smagas blakusparādības var radīt nepieciešamību mainīt slimnieka devu režīmu, vai dažos gadījumos beigt terapiju ar Viraferon. Ikviens slimnieks, kam attīstās aknu funkciju traucējumi ārstēšanās laikā ar Viraferon, ir rūpīgi jānovēro un ārstēšana jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi progresē.

Viraferon terapijas laikā vai līdz pat divām dienām pēc tās, var rasties hipotensija un var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar Viraferon, ir jāuztur adekvāta hidratācija, jo dažiem no tiem tika novērota ar šķidruma zudumu saistīta hipotensija. Var būt nepieciešama šķidrumu aizvietošana ar šķīdumu pielietošana.

Lai gan drudzis var būt saistīts ar gripai līdzīgiem simptomiem, ko parasti novēro interferona terapijas laikā, nevar izslēgt arī citus ilgstoša drudža iemeslus.

Viraferon jālieto piesardzīgi novājinātiem pacientiem, kam anamnēzē ir plaušu slimība (piem., hroniska obstruktīva plaušu saslimšana) vai cukura diabēts ar tieksmi uz ketoacidozi. Piesardzība jāievēro pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem (piem., tromboflebītu, plaušu embolismu) vai smagu kaulu smadzeņu nomākumu.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.5). Ikvienam pacientam, kam attīstās drudzis, klepus, aizdusa vai citi elpošanas traucējumi ir jāizdara krūšu rentgenogramma. Ja krūšu rentgenuzņēmumā ir norādes par plaušu infiltrātiem vai ir pierādījumi plaušu funkciju traucējumiem, pacients rūpīgi jānovēro, un, ja vajadzīgs, ārstēšanu ar interferonu alfa jāpārtrauc. Lai gan vairumā gadījumu tas novērots hroniskā C hepatīta pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa, līdzīgi simptomi novēroti arī onkoloģiskiem slimniekiem, kuri saņem ārstēšanu ar interferonu alfa. Strauja interferona alfa ievadīšanas pārtraukšana un ārstēšana ar kortikosteroīdiem, iespējams, ir saistīta ar blakusparādību izzušanu plaušās.

Oftalmoloģiski traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8) ieskaitot asinsizplūdumus tīklenē, vates veida eksudātus un tīklenes artēriju vai vēnu trombozi, tika novēroti ļoti retos gadījumos pēc interferonu alfa terapijas. Visiem pacientiem ir jābūt pārbaudītai redzei. Ikviens pacients, kurš sūdzas par redzes asuma vai redzes lauku izmaiņām, vai sūdzas par citiem ar redzi saistītiem simptomiem Viraferon terapijas laikā, ir neatliekami jāveic pilnīga acs izmeklēšana. Tā kā izmaiņas tīklenē var būt jādiferencē no tām, kuras novēro pie diabētiskās vai hipertensijas izraisītās retinopātijas, pirms ārstēšanas ar Viraferon pacientiem ar cukura diabētu vai hipertensiju ir jāizdara pamata oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ir jāapsver Viraferon terapijas pārtraukšana pacientiem, kam parādās jauni vai arī pasliktinās jau esošie oftalmoloģiskie traucējumi.

Ļoti svarīgi, ka dažiem slimniekiem, parasti gados vecākiem cilvēkiem saņemot lielas devas, tika novērota apziņas aptumšošanās un koma, tai skaitā arī encefalopātijas gadījumi. Lai arī vispār šie stāvokļi ir atgriezeniski, dažiem slimniekiem pilnīga simptomu izzušana notika laikā līdz pat trīs nedēļām. Ļoti reti pēc lielām Viraferon devām ir novērotas krampju lēkmes.

Pieaugušie pacienti, kuri slimojuši ar miokarda infarktu un/vai kuriem ir sirds mazspēja, bijuši vai pastāv ritma traucējumi, un kam nepieciešama Viraferon terapija, ir rūpīgi jānovēro. Slimniekiem, kam ir sirdsdarbības traucējumi un/vai ir vēža vēlīnā stadija, jāpieraksta elektrokardiogramma pirms kursa un ārstēšanas kursa laikā. Sirds aritmijas (pirmām kārtām supraventrikulārās) parasti padodas konvencionālai terapijai, bet var radīt nepieciešamību pārtraukt Viraferon terapiju. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Tika novērota hipertrigliceridēmija un dažkārt pat smaga hipertrigliceridēmijas saasināšanās. Tādēļ rekomendē kontrolēt lipīdu līmeni.

Pastāv novērojumi, ka interferons alfa saasina simptomus psoriāzes un sarkoidozes slimniekiem, tapēc Viraferon šiem psoriāzes un sarkoidozes pacientiem būtu jālieto tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku.

Sākotnējie dati liecina, ka alfa interferona terapija var būt saistīta ar palielinātu nieru transplantāta atgrūšanas biežumu. Ziņots arī par aknu transplantāta atgrūšanu.

Dažādu autoantivielu un autoimūnu traucējumu rašanās ir novērota ārstēšanas laikā ar alfa interferoniem. Var palielināties risks predisponētiem pacientiem pret autoimūnu traucējumu rašanos. Pacienti ar pazīmēm vai simptomiem, kas ir savienojami ar autoimūniem traucējumiem ir rūpīgi jānovēro, un iespējama terapeitiskais risks turpmākai terapijai ar interferonu ir jāpārskata (skatīt arī apakšpunktus 4.4 Hroniskais C hepatīts, monoterapija (vairogdziedzera patoloģijas) un 4.8). Ziņots par *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindroma rašanās gadījumiem pacientiem ar hronisku C hepatītu, ko ārstē ar interferonu. Šis sindroms ir granulomatozs iekaisīgs traucējums, kas skar acis, dzirdes sistēmu, mīksto smadzeņu apvalkus un ādu. Ja ir aizdomas par VKH sindroma rašanos, jāpārtrauc pretvīrusu terapija un jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Slimniekiem ar hronisku hepatītu jāpārtrauc Viraferon lietošana, ja attīstās asins recēšanas traucējumi, kas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Hroniskais C hepatīts:

Kombinēta terapija ar ribavirīnu: Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju interferonu alfa-2b kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i., pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Monoterapija: Reti tiem pieaugušiem pacientiem, kuri ārstējas no hroniska C hepatīta ar Viraferon, attīstās vairogdziedzera patoloģijas, vai nu hipotireoīda vai hipertireoīda rakstura. Klīniskos pētījumos, lietojot Viraferon, pavisam 2,8 % slimnieku attīstās vairogdziedzera traucējumi. Šie traucējumi tika novērsti ar konvencionālo vairogdziedzera disfunkcijas terapiju. Mehānisms, kā Viraferon var izmainīt vairogdziedzera stāvokli, nav zināms. Pirms Viraferon lietošanas hroniska C hepatīta ārstēšanai, jānosaka vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis serumā. Jebkuri vairogdziedzera traucējumi, ko atklāj šai laikā, ir jāārstē ar konvencionālu terapiju. Ārstēšanu ar Viraferon var sākt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar medikamentu palīdzību. Ja Viraferon ārstēšanas kursa laikā pacientam attīstās simptomi, kas liecina par iespējamu vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē TSH līmenis. Eksistējot vairogdziedzera disfunkcijai, ārstēšanu ar Viraferon var turpināt, ja TSH līmeni var uzturēt normas robežās ar zāļu palīdzību. Viraferon lietošanas pārtraukšana nav novērsusi

vairogdziedzera disfunkciju, kas radusies terapijas laikā (skatīt arī Bērniem un pusaudžiem, Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana).

Īpaša papildus novērošana bērniem un pusaudžiem

Vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana: Aptuveni 12 % bērnu, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu, novēroja TSH koncentrācijas palielināšanos. Vēl 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Viraferon terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

Augšana un attīstība: 1 gadu ilga terapijas kursa laikā tika novērota lineāras augšanas ātruma mazināšanās (vidēji percentīles samazināšanās par 9 %) un samazināts ķermeņa masas pieauguma ātrums (vidēji percentīles samazināšanās par 13 %). Vispārīga šo noviržu izzušana tika konstatēta 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas periodā. Tomēr saskaņā ar starpanalīzes datiem, kas iegūti ilgstošā novērošanas pētījumā, 12 bērniem (14 %) no 84 lineārās augšanas ātrums samazinājās par > 15 percentīlēm, turklāt 5 no šiem bērniem (6 %) tas samazinājās par > 30 percentīlēm, neraugoties uz to, ka viņi netika ārstēti jau vairāk kā vienu gadu. Turklāt, preklīniskie juvenīlās toksicitātes pētījuma rezultāti jaundzimušām žurkām, kas saņēma ribavirīnu, liecināja par nelielu, no devas atkarīgu vispārējās augšanas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas mazākiem bērniem ir jāizvērtē alfa-2b interferona un ribavirīna kombinētas lietošanas risks/ieguvums. Ārstiem iesaka kontrolēt bērnu, kas saņem ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, augšanu. Nav informācijas par ietekmi uz augšanu un attīstību, kā arī dzimumbriedumu ilgtermiņā.

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija: Pacientiem, kam ir vienlaikus infekcija ar HIV, un kuri saņem augstu aktīvu antiretrovirālu terapiju (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* HAART) var pieaugt pienskābās acidozes attīstības risks. Piesardzība būtu jāievēro ja papildus HAART terapijai sāk lietot Viraferon un ribavirīnu (skatīt ribavirīna zāļu aprakstu). Pacientiem, kas saņem Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot HAART var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Papildus ārstēšana ar alfa interferoniem vieniem pašiem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratorijas testi:

Jānosaka standarta hematoloģiskie un asins bioķīmiskie rādītāji (pilna asins aina un leukocītu formula, trombocītu skaits, elektrolīti, aknu fermenti, seruma proteīni, seruma bilirubīns un seruma kreatinīns) visiem pacientiem pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanās laikā ar Viraferon.

Ārstējot B vai C hepatītu, rekomendējamais pārbažu biežums ir 1., 2., 4., 8., 12. un 16. nedēļa, un pēc tam katru otro mēnesi visu ārstēšanas laiku. Ja AIAT aktivitāte strauji paaugstinās Viraferon lietošanas laikā, divas vai vairāk reizes pārsniedzot normu, Viraferon terapiju var turpināt, ja netiek novērotas aknu mazspējas pazīmes un simptomi. AIAT aktivitātes paaugstināšanās laikā aknu funkcionāliem testiem kā AIAT, protrombīna laikam, sārmainai fosfatāzei, albumīnam un bilirubīnam jāseko ar divu nedēļu intervālu.

Efekts uz auglību: Interferons var pasliktināt auglību (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3)

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Narkotiskās vielas, miega un sedatīvie līdzekļi vienlaikus ar Viraferon jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība starp Viraferon un citiem medikamentiem nav pilnībā izvērtēta. Jāievēro piesardzība lietojot Viraferon kombinācijā ar citiem potenciāli mielosupresīviem līdzekļiem.

Interferoni var ietekmēt oksidatīvos vielmaiņas procesus. Tas jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi ar medikamentiem, kuri tiek šādā veidā metabolizēti, tādi kā ksantīna derivāti teofilīns vai aminofilīns. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar ksantīna atvasinājumiem, jānosaka teofilīna līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpiemēro devas.

Pacientiem ārstētiem ar interferonu alfa, ieskaitot Viraferon, retos gadījumos ir novēroti plaušu infiltrāti, pneimonīts un pneimonija, arī ar letālu iznākumu. Etioloģija tam nav noskaidrota. Šie simptomi ir novēroti biežāk, ja vienlaicīgi ar interferonu alfa tiek lietots šosaikoto, Ķīnas ārstniecības augu preparāts (skatīt apakšpunktu 4.4).

(Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Viraferon ar piesardzību jālieto fertīliem vīriešiem. Ārstējot sievietes ar cilvēku leukocītu interferonu novēroja estradiola un progesterona koncentrācijas samazināšanos serumā.

Nav pietiekamu datu pa interferona alfa-2b lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Viraferon var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais terapeitiskais efekts attaisno potenciālo risku embrijam.

Nav zināms, vai šī medikamenta sastāvdaļas izdalās ar mātes pienu. Iespējamo izraisīto blakusefektu dēļ zīdaiņiem, pirms ārstēšanas sākšanas zīdīšanu vajadzētu pārtraukt.

Kombinētā terapija ar ribavirīnu: Ribavirīns, ja to lieto grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Ribavirīna terapija grūtniecēm ir kontrindicēta. Lietojot vienlaicīgi Viraferon ar ribavirīnu ir jāievēro īpaša piesardzība gan pacientēm sievietēm, gan pacientu vīriešu partnerēm, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Reproductīva vecuma sievietēm un viņu partneriem ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pacientiem vīriešiem un viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka katram izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas (skatīt Ribavirīna ZA).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem, kam attīstās nogurums, miegainība vai apjukums Viraferon terapijas laikā, ir jāiesaka izvairīties no satiksmes līdzekļu vadīšanas un iekārtu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ja pie hroniskā C hepatīta, pacientiem lieto kombinēto terapiju Viraferon kopā ar ribavirīnu, skatīt arī ribavirīna blakusparādības ZA.

Klīniskos pētījumos, kuri veikti plašam indikāciju spektram un plašā devu diapazonā (no 6 MSV/m²/nedēļā matšūnu leukēmijas gadījumā līdz pat 100 MSV/m²/nedēļā melanomas gadījumā), visbiežāk novērotās blakusparādības ir drudzis, nogurums, galvassāpes un muskuļu sāpes. Drudzis un nogurums bija atgriezeniski, atkarīgi no devas, tie izzuda 72 stundu laikā, pārtraucot vai izbeidzot ārstēšanu.

C hepatīta slimnieku populācijā veikto klīnisko pētījumu laikā pacienti vienu gadu saņēma Viraferon – gan monoterapijas veidā, gan kombinācijā ar ribavirīnu. Šo klīnisko pētījumu laikā visi pacienti 3 reizes nedēļā saņēma 3 miljonus SV Viraferon. **1. tabulā** ir norādīts klīnisko pētījumu laikā vienu gadu ārstētajiem pacientiem, kuri agrāk terapiju nav saņēmuši, aprakstīto nevēlamo, ar terapiju saistīto blakusparādību biežums. Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. **1. tabulā** nosaukto nevēlamo blakusparādību biežumu pamato klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināms. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīnisko pētījumu laikā un pēc Viraferon reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības, preparātu lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Faringīts*, vīrusinfekcija* Bronhīts, sinusīts, <i>herpes simplex</i> (rezistenta), rinīts Pneimonijs
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Leikopēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija Aplastiska anēmija Asins sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiskā trombocitopēniskā purpura
Imūnās sistēmas traucējumi Ļoti reti: Nezināmi:	Sarkoidoze, sarkoidozes saasinājums Sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, reimatoīdais artrīts (jauns vai paasinājums), Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms, akūtas hipersensitivitātes reakcijas, tai skaitā nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipotireoze, hipertireoze Diabēts, diabēta saasinājums
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Anoreksija Hipokalcēmija, dehidratācija, hiperurikēmija, slāpes Hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija, apetītes pieaugums
Psihiskie traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Depresija, bezmiegs, trauksme, emocionālā labilitāte*, satraukums, nervozitāte Apjukums, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme Domas par pašnāvību Pašnāvība, pašnāvības mēģinājumi, agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem), psihozes, arī halucinācijas Izmaiņas domāšanas procesā
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Reibonis, galvassāpes, apgrūtināta koncentrēšanās, sausuma sajūta mutē Trīce, parestēzija, hipoestēzija, migrēna, pietvīkums, miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas Cerebrovaskulārā asiņošana, cerebrovaskulārā išēmija, lēkmes, apziņas traucējumi, encefalopātija, neiropātija, polineiropātija

Nezināmi:	Mononeiropātija, koma ^s
Acu slimības Ļoti bieži: Bieži: Reti:	Neskaidra redze Konjunktivīts, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sāpes acī Asinsizplūdumi tīklenē ^s , retinopātijas (tai skaitā makulas tūska), tīkles artēriju vai vēnu tromboze ^s , optiskais neirīts, papilloedēma, redze asuma vai laukuma zudums, vates veida eksudāti ^s
Ausu un labirinta bojājumi Bieži: Ļoti reti:	Vertigo, troksnis ausīs Dzirdes zudums, dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Bieži: Reti: Ļoti reti: Nezināmi:	Sirdsklauves, tahikardija Kardiomiopātija Miokarda infarkts, sirds išēmija Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Hipertensija Perifērā išēmija, hipotensija ^s
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Dispnoja*, klepus* Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, aizlikts deguns, rinoreja, neproduktīvs klepus Plaušu infiltrāti ^s , pneimonīts ^s
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti: Nezināmi:	Slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, caureja, stomatīts, dispepsija Čūlains stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, glosīts, smaganu iekaisums, aizcietējums, mīksti izkārnījumi Pankreatīts, išēmisks kolīts, čūlains kolīts, smaganu asiņošana Parodontozi bojājumi (nekonkretizēti), zobu bojājumi (nekonkretizēti) ^s
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Aknu palielināšanās Hepatotoksicitāte (līdz pat letālam iznākamam)
Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Alopēcija, nieze*, sausa āda*, izsitumi*, pastiprināta svīšana Psoriāze (jauna vai saasinājums) ^s , makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, ekzēma, eritēma, ādas funkciju traucējumi Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Mialģija, artralģija, sāpes muskuļos un kaulos Artrīts Rabdomiolīze, miozīts, krampji kājās, muguras sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži: Ļoti reti:	Bieža urinēšana Nieru darbības traucējumi, nieru nepietiekamība, nefrotiskais sindroms

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības: Bieži	Amenoreja, sāpes krūtīs, dismenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Ļoti reti:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā*, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , astēnija, uzbudināmība, sāpes krūtīs, vārgums Sāpes injekcijas vietā Nekroze injekcijas vietā, sejas pietūkums
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās

*Šīs parādībās biežāk tika novērotas lietojot vienu pašu Viraferon

§Skatīt apakšpunktu 4.4

Šādas blakusparādības tika novērotas arī lietojot Viraferon vienu pašu.

Sirds-asinsvadu (SAV) blakusparādības, it īpaši aritmija, vairumā gadījumu bija saistīta ar jau esošu SAV slimību un iepriekšējo ārstēšanos ar kardiotoksiskiem preparātiem. (skatīt apakšpunktu 4.4). Pacientiem bez sirds slimības anamnēzē reti tika novērota pārejoša atgriezeniska kardiomiopātija, kas var izzust pēc alfa interferona lietošanas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Liela daudzveidība autoimūno un imūnstarpnieku traucējumu tika novēroti lietojot alfa interferonus, t.sk. vairogdziedzeru traucējumi, sistēmiskā sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts (jauns vai saasinājums), idiopātija un trombotiskā trombocitopēniskā purpura, vaskulīts, neiropātijas, ieskaitot mononeiropātijas (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju izmaiņas visbiežāk novērotas, lietojot par 10 miljoniem SV dienā lielākas devas, tai skatā granulocītu un limfocītu skaita samazināšanās; hemoglobīna līmeņa, trombocītu skaita samazināšanās; pieaug sārmainā fosfatāze, LDH, seruma kreatinīna un seruma urīnvielas slāpekļa līmenis. Palielināti seruma AlAT/AsAT (SGPT/SGOT) līmeņi ir atzīmēti kā novirze no normas dažiem ar hepatītu neslimojošiem slimniekiem, un arī dažiem slimniekiem ar hronisko B hepatītu, vienlaicīgi ar vīrusa DNSp izzušanu.

Bērnu populācija

Bērniem un pusaudžiem – hroniskais C hepatīts

Klīniskos pētījumos ar 118 bērniem vai pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai pediatriškai populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriisku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma samazināšanās (augšanas ātruma vidējā percentīle samazinājās par 9 %) un ķermeņa masas samazināšanās (vidējā percentīle samazinājās par 13 %) (skatīt apakšpunktu 4.4). Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attieci 2,4 %, salīdzinot ar 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

2. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības pamato ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze. Sistematizējot pēc orgānu sistēmu klasēm, nevēlamās blakusparādības ir iedalītas atbilstoši to sastopamības biežuma raksturojumam, kam ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži

($\geq 1/10$) un bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu laikā ļoti bieži un bieži aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Ļoti bieži ($\geq 1/10$) - bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	
Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes Ļoti bieži: Bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, vidusauss iekaisums, sastrutojis zobs, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) Bieži:	Jaunveidojums (nespecifisks)
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anēmija, neitropēnija Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Hipotireoze [§] Hipertireoze [§] , virilisms
Metabolisma un barošanās traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Anoreksija Hipertrigliceridēmija [§] , hiperurikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Depresija, emocionālā nestabilitāte, bezmiegs Domas par pašnāvību, agresīva reakcija, apjukums, uzvedības traucējumi, trauksme, mēnessērdzība, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Nervu sistēmas traucējumi[§] Ļoti bieži: Bieži:	Galvassāpes, reibonis Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība
Acu slimības Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži:	Reino slimība, pietvīkums, bālums
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži:	Aizdusa, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna iekaisums, rinoreja, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā Čūlas mutes dobumā, čūlainais stomatīts, stomatīts, sāpes labā augšējā kvadrantā, dispepsija, glosīts, gastroezofagālais atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi Bieži:	Aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi Ļoti bieži: Bieži:	Alopēcija, izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas izmaiņas, nieze, sausa āda, eritēma, zilumi, pastiprināta svīšana
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un kaulu sāpes
Nieru un urīnceļu traucējumi Bieži:	Urīna nesaturēšana, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālie traucējumi, maksts darbības traucējumi <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis [§] , gripai līdzīgi simptomi [§] , vārgums, aizkaitināmība Sāpes krūtīs, astēnija, tūska, sāpes injekcijas vietā
Izmeklējumi Ļoti bieži:	Augšanas aizture (garuma un/vai ķermeņa masas samazināšanās neatbilstoši vecumam) [§]
Traumas un saindēšanās Bieži:	Ādas brūces

[§]Skatīt apakšpunktu 4.4

4.9 Pārdozēšana

Nav zināmi gadījumi, ka pārdozēšana izraisītu akūtas klīniskas izpausmes. Tomēr, kā katram farmakoloģiski aktīvam savienojumam, pārdozēšanas gadījumā ir indicēta simptomātiska ārstēšana ar biežu vitāli svarīgu simptomu kontroli un rūpīgu slimnieka novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imunitāti stimulējošie līdzekļi, citokīni un imūnomodulatori, interferoni, interferons alfa-2b, ATK kods: L03A B05.

Viraferon, ir sterils, stabils savienojums, kas sastāv no augsti attīrīta interferona alfa-2b, izgatavota DNS rekombinācijas ceļā. Rekombinantais interferons alfa-2b ir ūdenī šķīstošs olbaltums ar aptuveno molekulsvaru 19 300 daltonu. To iegūst no *E. coli* klona, kas satur ar gēnu inženierijas ceļā iegūtu plazmīdas hibrīdu ar cilvēka leukocīta alfa-2b gēnu.

Viraferon aktivitāti izsaka SV, kur 1 mg rekombinantā interferona alfa-2b proteīna atbilst $2,6 \times 10^8$ SV. Starptautiskās Vienības tiek noteiktas, salīdzinot rekombinantā interferona alfa-2b aktivitāti ar starptautiska standartu-cilvēka leukocītu interferonu, kuru noteikusi Pasaules Veselības organizācija.

Interferoni pieder mazu proteīnu molekulu grupai ar molekulsvaru 15 000 līdz 21 000 daltonu. Tos veido un izdala šūnas, atbildot uz vīrusu infekciju vai uz dažādu sintētisku un bioloģisku induktoru iedarbību. Ir identificētas trīs galvenās interferonu klases: alfa, beta un gamma. Šīs trīs galvenās klases pašas par sevi nav viendabīgas un var saturēt dažādu interferonu molekulu veidus. Ir izdalīti vairāk

nekā 14 ģenētiski atšķirīgi cilvēka alfa interferoni. Viraferon tiek klasificēts kā rekombinantais interferons alfa-2b.

Interferoni darbojas šūnā, saistoties ar specifiskiem membrānu receptoriem uz šūnu virsmas. Cilvēka limfoblastoīdās (Daudi) šūnās esošie interferona receptori ir ļoti asimetriski proteīni. Tiem piemīt selektivitāte pret cilvēka, bet ne pret peļu interferoniem, liecinot par sugu specifitāti. Pētījumi ar citiem interferoniem ir pierādījuši sugu specifitāti. Tomēr, atsevišķas pērtiķu sugas, piem., Rēzus pērtiķi, ir jutīgi pret farmakodinamisko stimulāciju, lietojot cilvēka 1. tipa interferonu.

Vairāku pētījumu rezultāti liecina par to, ka pēc saistīšanās ar šūnu membrānu interferons izraisa kompleksu intracelulāru procesu norisi, kas ietver noteiktu enzīmu indukciju. Uzskata, ka šis process, vismaz daļēji, nodrošina dažādas šūnas atbildreakcijas uz interferonu, to vidū vīrusu replikācijas nomākšanu ar vīrusu inficētās šūnās, šūnas proliferācijas nomākšanu un tādu imūnmodulējošu iedarbību kā makrofāgu fagocītiskās aktivitātes un limfocītu specifiskās citotoksiskās pastiprināšanu pret mērķšūnām. Kāds no šiem darbības veidiem vai visi var noteikt interferona terapeitisko darbību.

Rekombinantā interferona alfa-2b antiproliferatīvais efekts pierādīts pētījumos, kuros izmantoja gan dzīvnieku, gan cilvēku šūnu kultūras sistēmas, kā arī pārstādot cilvēka audzēja audus dzīvniekiem. Tas uzrādīja ievērojamu imūnmodulējošu aktivitāti *in vitro*.

Rekombinantais interferons alfa-2b arī inhibē vīrusu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Lai gan precīzs rekombinantā interferona alfa 2-b pretvīrusu darbības mehānisms nav skaidri zināms, iespējams tas ietekmē saimniekšūnas vielmaiņu. Šī iedarbība nomāc vīrusu vairošanos vai, ja vairošanās notiek, jaunie virioni nespēj izkļūt no šūnas.

Hroniskais B hepatīts

Esošie klīniskie pētījumi parādīja, ka pacientiem, kas lietoja interferonu alfa-2b no 4-6 mēnešiem ilgi, ilgi, pieauga seruma HBV-DNS klīrenss. Tika novērots, ka uzlabojas aknu histoloģiskie rādītāji. Pieaugušiem pacientiem līdz ar HBeAg un HBV-DNS samazināšanos, tika novērota arī ievērojama sasilšanas un mirstības skaita samazināšanās.

Interferons alfa-2b (6 MSV/m² trīs reizes nedēļā 6 mēnešiem) tika dots bērniem ar hronisku aktīvu B hepatītu. Efektivitāti nevarēja pierādīt, jo nebija izstrādāta pietiekama metodoloģija. Bez tam bērniem, kas tika ārstēti ar interferonu alfa-2b novēroja pazeminātu augšanas normu un dažos gadījumos arī depresiju.

Hroniskais C hepatīts

Pieaugušiem pacientiem, kas saņēma interferonu kombinācijā ar ribavirīnu vēlinā atbildreakcija bija 47 %. Labāka efektivitāte tika novērota lietojot kombinācijā pegilēto interferonu ar ribavirīnu (vēlinā atbildreakcija pētījumā ar iepriekš neārstētiem pacientiem, kas lietoja ribavirīna devu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$ sasniedza 61 %).

Pieauguši pacienti: Terapija ar vienu pašu Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu tika izvērtēta 4 randomizētos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 2 552 hroniskā C hepatīta iepriekš neārstētiem slimniekiem. Pētījumos salīdzināja terapijas efektivitāti starp Viraferon un Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu. Efektivitāte tika noteikta noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas veidā 6 mēnešu laika periodā pēc ārstēšanas beigām. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 100 kopijas/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei bez citiem hroniska hepatīta iemesliem, un pacientiem bija patoloģisks ALAT līmenis serumā.

Viraferon tika nozīmēts devā 3 MSV trīs reizes nedēļā monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ribavirīnu. Lielākā daļa pacientu šajos klīniskajos pētījumos tika ārstēti vienu gadu. Visus pacientus novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai novērtētu noturīgo virusoloģisko atbildreakciju. Noturīgās atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas tika ārstēti tikai ar Viraferon vai kombinācijā ar ribavirīnu (2 pētījumos) ir redzama **3. tabulā**.

Iepriekš neārstētiem hroniskā C hepatīta pacientiem lietojot kombinēto ārstēšanu ar Viraferon un ribavirīnu efektivitāte bija vismaz divas reizes lielāka nekā terapija tikai ar vienu Viraferon. HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiski faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Atbildreakcijas pakāpe, lietojot kombinēto ārstēšanu Viraferon + ribavirīns salīdzinot tikai ar Viraferon, palielinājās visām pētījumā iesaistītām apakšgrupām. Relatīva uzlabošanās pie kombinētas ārstēšanas, lietojot Viraferon un ribavirīnu, ir sevišķi svarīga visgrūtāk ārstējamai pacientu apakšgrupai (1 genotips un augsta vīrusu slodze) (**3. tabula**).

Šajā pētījumā atbildreakcijas pakāpe palielinājās, ja pacienti spēja nodrošināt līdzestību. Neatkarīgi no genotipa pacientiem, kurus ārstēja pēc ieteiktām kombināciju shēmām un kas saņēma $\geq 80\%$ Viraferon un ribavirīna ordinētas ārstēšanas, bija augstāka noturīgā atbildreakcija 6 mēnešus pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas nekā pacientiem, kas saņēma $< 80\%$ no ordinētās ārstēšanas (56 %, salīdzinot ar 32 % pētījumā C/198-580)

3. tabula Noturīgās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Viraferon + ribavirīns (1 gada ārstēšanas periodā) atkarā no vīrusu genotipa un vīrusu slodzes			
HCV genotips	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Visi genotipi	16 %	41%	47%
1. genotips	9 %	29 %	33 %
1. genotips ≤ 2 miljoni kopiju/ml	25 %	33 %	45 %
1. genotips > 2 miljoni kopiju/ml	3 %	27 %	29 %
2./3. genotips	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā)

I/R Viraferon (3 MSV trīs reizes nedēļā) + ribavirin (1 000/1 200 mg/ dienā)

Ar HCV/HIV vienlaikus inficēti pacienti

Vienlaikus ar HIV un HCV inficētiem pacientiem veikti divi pētījumi. Kopumā abos pētījumos pacientiem, kas saņēma Viraferon un ribavirīnu, mazāk bija raksturīga atbildreakcija nekā pacientiem, kuri saņēma pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Atbildreakcija uz ārstēšanu, kas novērota abos šajos pētījumos, ir parādīta **4. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pegilētu alfa-2b interferonu (1,5 μ g/kg nedēļā) un ribavirīnu (800 mg dienā) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 mg dienā) 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā piedalījās 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b pegilētu interferonu (100 vai 150 μ g nedēļā atbilstoši ķermeņa masai) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai) vai Viraferon (3 MSV TRN) un ribavirīnu (800 - 1200 mg dienā atbilstoši ķermeņa masai). Terapijas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu, izņemot ar 2. vai 3. genotipa vīrusiem inficētus pacientus, kuriem vīrusu slodze ir $< 800\,000$ SV/ml (Amplicor) un kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešus ilgu novērošanas periodu.

4. tabula	Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija atbilstoši genotipam pēc Viraferon lietošanas kombinācijā ar ribavirīnu, salīdzinot ar pegilētu alfa-2b interferonu kombinācijā ar

ribavirīnu, ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	pegilēts alfa-2b interferons (1,5 µg/kg nedēļā) + ribavirīns (800 mg)	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 mg)	p vērtība ^a	pegilēts alfa-2b interferons (100 vai 150 ^c µg nedēļā) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	Viraferon (3 MSV TRN) + ribavirīns (800 - 1200 mg) ^d	p vērtība ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1. genotips, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2. genotips, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljoni starptautisko vienību; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p vērtība atbilstoši Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrāta testam.

b: p vērtība atbilstoši chi kvadrāta testam.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg saņēma 100 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg saņēma 150 µg pegilēta alfa-2b interferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Pacienti ar slimības recidīvu: Divos pētījumos vērtēja interferona alfa monoterapijas vai kombinētās terapijas nozīmi 345. hroniska hepatīta pacientiem, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar Viraferon bija attīstīties slimības recidīvs. Kombinēta ārstēšana ar Viraferon un ribavirīnu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildreakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot hroniska C hepatīta ārstēšanai tikai Viraferon (48,6 % , salīdzinot ar 4,7 %). Iedarbības pastiprināšanās ir saistīta ar HCV samazināšanos serumā (< 100 PKR kopijas/ml), samazinās aknu iekaisums, normalizējas ALAT līmenis serumā, un to novēroja vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati

1071 pacients, kas iepriekš tika ārstēti ar nepegilēto alfa-2b interferonu vai arī ar nepegilēto alfa-2b interferonu un ribavirīnu, tika iesaistīti lielā pētījumā, lai izvērtētu atbildreakcijas pakāpes noturību un izvērtētu turpmāko ietekmi uz vīrusu klātbūtni iegūtajos klīniskajos datos.

462 pacienti no tiem tika iesaistīti vismaz 5 gadus un ilgāk, un no 492 pacientiem ar slimības recidīvu tikai 12 bija ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplana – Meijera novērtējums ilgstošai virusoloģiskai atbildreakcijai visiem pacientiem ārstētiem ilgāk par 5 gadiem ir 97 % , salīdzinot ar 95 % ar ticamības intervālu [95 %, 99 %].

Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu alfa-2b interferonu (ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Klīniskie pētījumi bērniem ar hronisku C hepatītu:

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 3 MSV/m² Viraferon trīs reizes nedēļā plus 15 mg/kg Rebetol dienā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % kaukāziešu, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Ilgstošas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā trūkst datu par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **5. tabulā**.

5. tabula Virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni	
	3 MSV/m² Viraferon 3 reizes nedēļā + 15 mg/kg ribavirīna dienā
Kopēja atbildreakcija ¹ (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientu skaits (%)

1. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viraferon farmakokinētika tika izpētīta uz veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 5 miljonu SV/m² un 10 miljonu SV ievadīšanas zem ādas, 5 miljonu SV/m² intramuskulāri, un 30 minūšu ilga intravenoza infūza. Vidējās interferona koncentrācijas serumā pēc zemādas un intramuskulārām injekcijām bija līdzīgas. Maksimālais līmenis serumā C_{max} bija nosakāms pēc 3 līdz 12 stundām pēc mazākās devas ievadīšanas un 6 līdz 8 stundas pēc lielākās devas ievadīšanas. Interferona eliminācijas pusperiods to injicējot bija aptuveni divas līdz trīs stundas, un sešas līdz septiņas stundas attiecīgi. Interferona līmeni serumā nebija iespējams noteikt attiecīgi 16 un 24 stundas pēc injekcijas. Gan subkutānas, gan intramuskulārās ievadīšanas rezultātā biopieejamība bija lielāka par 100 %.

Pēc intravenozas ievadīšanas, interferona maksimālais līmenis asins serumā (135 līdz 273 SV/ml) tika sasniegts infūzijas beigās, pēc tam tas samazinājās nedaudz ātrāk nekā pēc subkutānas vai intramuskulāras zāļu ievadīšanas, kļūstot nenosakāms četras stundas pēc infūzijas. Eliminācijas pusperiods bija aptuveni divas stundas.

Interferona daudzumu urīnā nebija iespējams noteikt, ievadot to pa jebkuru no trijiem ievadīšanas ceļiem.

Bērniem un pusaudžiem: Viraferon injekciju un ribavirīna kapsulu atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **6. tabulā**. Viraferon un ribavirīna (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

6. tabula. Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi Viraferon un ribavirīna kapsulām, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
RAKSTURLIELUMS	Ribavirīns 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Viraferon 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T _{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

* Ribavirīns AUC₁₂ (ng.h/ml); Viraferon AUC₀₋₂₄ (SV.h/ml)

Slimniekiem, kuri saņēma Viraferon Schering-Plough kontrolētos klīniskos pētījumos tika veikta interferona neitralizējošo faktoru noteikšana asins seruma paraugos. Interferona neitralizējošie faktori ir antivielas, kas neitralizē interferona pretvīrusu darbību. Neitralizējošo faktoru rašanās biežums klīniski sistēmisku ārstēšanu saņemošiem vēža slimniekiem ir 2,9 %, un hroniska hepatīta slimniekiem

6,2 %. Gandrīz visos gadījumos nosakāmie titri ir zemi un netiek regulāri saistīti ar atbildes zudumu vai kādu citu autoimūnu fenomenu. Hepatīta slimniekiem neviens atbildes reakcijas zudums netika novērots, acīmredzot zemo titru dēļ.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

Lai gan ir vispārēji atzīts, ka interferons ir sugu specifisks, toksicitātes pētījumi tika veikti uz dzīvniekiem. Cilvēka rekombinantā interferona alfa-2b injekcijas līdz pat trim mēnešiem nedeva nekādus pierādījumus par toksicitāti pelēm, žurkām un trušiem. Diennakts deva *Macaca fascicularis* pērtiķiem 20×10^6 SV/kg/dienā lietojot 3 mēnešus, neizsauca vērā ņemamu toksicitāti. Toksicitāti novēroja, ja pērtiķiem lietoja 100×10^6 SV/kg/dienā lielu devu 3 mēnešu laikā.

Pētījumos ar interferonu, kas tika veikti ar ne-cilvēkveidīgajiem primātiem, novēroja menstruālā cikla traucējumus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dzīvnieku vairošanās pētījumu rezultāti norāda, ka rekombinantais interferons alfa-2b nebija teratogēns žurkām vai trušiem, nedz arī negatīvi ietekmēja grūtniecību, augļa attīstību vai reproduktīvās spējas ārstēto žurku pēcnācējiem. *Macaca mulatta* (Rēzus pērtiķiem) tika novērota interferona alfa-2b abortu izraisīta iedarbība, ievadot 90 un 180 reizes lielāku devu par rekomendēto intramuskulāro vai subkutāno devu – 2 miljoni SV/m². Aborti tika novēroti visās devu grupās (7,5 miljoni, 15 miljoni un 30 miljoni SV/m²), un salīdzinot ar kontroli bija statistiski nozīmīgi vidēji un lielu devu grupām (atbilstot 90 un 180 reizes lielākai devai par rekomendējamo intramuskulāro vai subkutāno devu, kas ir 2 miljoni SV/m²). Tomēr, ir zināms, ka citu interferonu alfa un beta formu lielas devas rada devu atkarīgus anovulatorus un abortus veicinošus efektus Rēzus pērtiķiem.

Mutagenitātes pētījumi ar interferonu alfa-2b nekādus kaitīgus efektus neatklāja.

Nav veikti pētījumi ar jauniešu dzīvniekiem par terapijas ar alfa-2b interferonu ietekmi uz augšanu, attīstību, dzimumbriedumu un uzvedību (ja Viraferon tiek lietots kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt apakšpunktu 4.4 un Rebetola ZA).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts,
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Dinātrijs edetāts,
Nātrijs hlorīds,
M-krezols,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām q.s.

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (Izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

15 mēneši

Medikaments saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 27 dienas, ja glabā 2°C - 8°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc atvēršanas preparātu drīkst uzglabāt ilgākais 27 dienas pie temperatūras 2°C - 8°C. Lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļu ievērošanu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1,2 ml šķīduma (atbilst 60 MSV) ir iepildīts injektorā kārtidzā (I klases flintstikls). Kārtidzā no viena gala ir noslēgts ar vāciņu (alumīnija), kas satur ieliktni (brombutila gumija), no otra gala – virzuli (brombutila gumija)
ar 12 injekciju adatām un 12 tīrīšanas tamponiem
Iepakojuma lielums 1, 2 vai 8 komplekti.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Injektors ir paredzēts 60 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 5 līdz 20 miljoniem SV. No injektorā var ievadīt maksimāli 12 devas pa 5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Dažām indikācijām nav piemērojamas pilnīgi visas stipruma un zāļu formas. Lūdzu, pārliecinieties vai esat izvēlēties atbilstošu zāļu formu un stiprumu.

Viraferon, šķīdums injekcijām, daudzdevu pildspalvas injektorā, tiek injicēts zem ādas pēc injekcijas adatas pievienošanas un ordinētās devas iestatīšanas.

Injektors jāizņem no ledusskapja apmēram 30 minūtes pirms ievadīšanas, lai ļautu injicējamam šķīdumam sasniegt istabas temperatūru (ne vairāk kā 25°C).

Sīkākai paskaidrojumi par zāļu subkutāno lietošanu ir norādīti lietošanas instrukcijā (skatīties „Kā pašam sev injicēt Viraferon”).

Katrs injektors ir domāts maksimāli četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tas ir jāiznīcina. Katrai devai jālieto jauna injekcijas adata. Pēc katras lietošanas injekcijas adatu jāizmet drošā vietā un injektors nekavējoties jāatliek atpakaļ ledusskapī. Gadījumā, ja medikaments nejauši ir atstāts istabas temperatūrā, tam ir atļauts atrasties istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 48 stundām (divām dienām) visā četru nedēļu lietošanas laikā.

Lietojot Viraferon injektoru tas ir nodrošināts ar nepieciešamām adatām un tamponiem, lai varētu ievadīt pat vismazākās devas. Pacients ir jābrīdina, ka jebkura pāri palikušā adata un tampons pēc pēdējās devas izlietošanas, ir jāizmet atbilstošā un drošā vietā.

Tāpat kā visi parenterālie medikamenti, Viraferon šķīdums injekcijām pirms ievadīšanas ir jāpārbauda vizuāli uz daļiņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2005. gada 23. maijā

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN
RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR
SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 1 miljons SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons ar pulveri satur 1 miljonu SV interferona alfa-2b un pēc šķīdināšanas tas atbilst 1 miljonam interferona alfa-2b SV/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: glicīns, bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums
1 ampula ar šķīdinātāju satur 1 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 miljons SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekcijas šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai arī 24 stundu laikā, to uzglabājot ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 1 MSV pulveris

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 1 miljons SV/ml pulveris injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 miljons SV/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 3 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons ar pulveri satur 3 miljonus SV interferona alfa-2b un pēc šķīdināšanas tas atbilst 3 miljoniem interferona alfa-2b SV/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: glicīns, bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums

1 ampula ar šķīdinātāju satur 1 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

3 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekciju šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar pulveri un 6 ampulas ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai arī 24 stundu laikā, to uzglabājot ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/002 1 flakons ar pulveri.

EU/1/99/128/003 6 flakoni ar pulveri

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 3 MSV pulveris

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 3 miljoni SV/ml pulveris injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 miljoni SV/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 5 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons ar pulveri satur 5 miljonus SV interferona alfa-2b un pēc šķīdināšanas tas atbilst 5 miljoniem interferona alfa-2b SV/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: glicīns, bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums

1 ampula ar šķīdinātāju satur 1 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekciju šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar pulveri un 6 ampulas ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai arī 24 stundu laikā, to uzglabājot ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/004 1 flakons ar pulveri

EU/1/99/128/005 6 flakoni ar pulveri

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 5 MSV pulveris

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 5 miljoni SV/ml pulveris injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 miljoni SV/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 10 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons ar pulveri satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b un pēc šķīdināšanas tas atbilst 10 miljoniem interferona alfa-2b SV/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: glicīns, bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums

1 ampula ar šķīdinātāju satur 1 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar pulveri, 1 ampula ar šķīdinātāju, 1 injekciju šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar pulveri un 6 ampulas ar šķīdinātāju

10 flakoni ar pulveri, 10 ampulas ar šķīdinātāju, 10 injekciju šļirces, 20 injekciju adatas un 10 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties vai arī 24 stundu laikā, to uzglabājot ledusskapī (2°C - 8°C).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/006 1 flakons ar pulveri
EU/1/99/128/007 6 flakoni ar pulveri
EU/1/99/128/008 10 flakoni ar pulveri

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Viraferon 10 MSV pulveris

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 10 miljoni SV/ml pulveris injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 miljoni SV/ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete, ampula ar šķīdinātāju****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon šķīdinātājs
Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons satur 3 miljonus SV interferona alfa-2b /0,5 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, 12 injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/009 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/128/010 1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

EU/1/99/128/011 6 flakoni ar 1 devu

EU/1/99/128/012 12 flakoni ar 1 devu

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 3 MSV šķīdums

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 miljoni SV/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons satur 5 miljonus SV interferona alfa-2b /0,5 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, 12 injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/013 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/128/014 1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

EU/1/99/128/015 6 flakoni ar 1 devu

EU/1/99/128/016 12 flakoni ar 1 devu

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 5 MSV šķīdums

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 5 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 miljoni SV/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b /1 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

6 flakoni ar 1 devu, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 6 tīrīšanas tamponi

12 flakoni ar 1 devu, 12 injekciju šļirces, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/017 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/128/018 1 flakons ar 1 devu, 1 injekcijas šļirce, 1 injekcijas adats un 1 tīrīšanas tampons

EU/1/99/128/019 6 flakoni ar 1 devu

EU/1/99/128/020 12 flakoni ar 1 devu

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 10 MSV šķīdums

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 miljoni SV/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons satur 18 miljonus SV interferona alfa-2b /3 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām
1 flakons ar vienu devu
1 flakons ar vairākām devām, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
2 vairākdevu flakoni
12 vairākdevu flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/021 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/128/022 1 flakons ar vairākām devām, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

EU/1/99/128/023 2 vairākdevu flakoni

EU/1/99/128/024 12 vairākdevu flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 18 MSV šķīdums

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

18 miljoni SV/3 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 flakons satur 25 miljonus SV interferona alfa-2b /2,5 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām

1 flakons ar vienu devu

1 flakons ar vairākām devām, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

2 vairākdevu flakoni

12 vairākdevu flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/025 1 flakons ar vienu devu

EU/1/99/128/026 1 flakons ar vairākām devām, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi

EU/1/99/128/027 2 vairākdevu flakoni

EU/1/99/128/028 12 vairākdevu flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 25 MSV šķīdums

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakona etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām
Interferon alfa-2b
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 miljoni SV/2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 18 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 injektors satur 18 miljonus SV interferona alfa-2b /1,2 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

18 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
2 injektorī, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
8 injektorī, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/029 1 injektors

EU/1/99/128/030 2 injektori

EU/1/99/128/031 8 injektori

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 18 MSV injektors

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Injektora etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 18 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

18 miljoni SV/ injektorā

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 30 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 injektors satur 30 miljonus SV interferona alfa-2b /1,2 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
2 injektori, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
8 injektori, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/032 1 injektors

EU/1/99/128/033 2 injektori

EU/1/99/128/034 8 injektori

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 30 MSV injektors

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Injektora etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 30 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 miljoni SV/ injektorā

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viraferon 60 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 injektors satur 60 miljonus SV interferona alfa-2b /1,2 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrija edetāts, nātrija hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
2 injektori, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
8 injektori, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/99/128/035 1 injektors

EU/1/99/128/036 2 injektori

EU/1/99/128/037 8 injektori

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Viraferon 60 MSV injektors

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Injektora etiķete****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Viraferon 60 miljoni SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors
Interferon alfa-2b
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 miljoni SV/ injektorā

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 1 miljons SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas ļoti nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").

- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nesasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas

instrukciju). Pacienti, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūsnēm dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautāiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautāiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

Svarīga informācija par kādu no Viraferon sastāvdaļām

Ja Jūs regulāri/atkārtoti saņemat no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, ārsts var ieteikt, lai Jūs apsverat vakcināciju pret A un B hepatītu.

Šīs zāles kā palīgvielu satur cilvēka albumīna šķīdumu. Ja zāles ir gatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārvešanu pacientiem. Tie ietver rūpīgu asins un plazmas donoru atlasi, lai neizmantotu tos, kam ir infekcijas nēsāšanas risks, un katras nodotās asins porcijas un plazmas fondu pārbaudes, lai konstatētu vīrusu/infekciju pazīmes. Šo produktu ražotāji asins vai plazmas apstrādē iekļauj arī posmus, kas var inaktivēt vai likvidēt vīrusus. Neskatoties uz šiem pasākumiem, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas gatavoti produkti, nevar pilnībā noliegt infekcijas pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem vai cita veida infekcijām.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu infekcijām, lietojot albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi, kad jūs saņemat Viraferon devu, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu izmantoto sēriju pierakstus.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 - 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem

draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu; nātrene; ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkušī dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar

ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonijs

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):
pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā neatšķaidītu produktu pirms lietošanas var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā četras nedēļas. Ja medikamentu šo četru nedēļu laikā neizmanto, to iznīcina.

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 1 miljons SV/ml.

- Citas sastāvdaļas ir glicīns, bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums.
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām 1 ml/ampulā

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
 Baltas līdz krēmkrāsas pulveris, kas ir iepildīts 2 ml stikla flakonā, un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs, kas ir iepildīts 2 ml stikla ampulā un 1 injekciju šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
 73, Rue de Stalle
 B-1180 Bruxelles
 Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 Άλμος
 Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
 PL-02-222 Warszawa
 Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

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

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon pulveri injekcijām;
- ampulu ar Viraferon šķīdinātāju (ūdens injekcijām 1 ml);
- 2 ml šļirci;
- garu adatu (piemēram, 0,8 x 40 mm [21 izmērs 1,5 collas]), kas tiks izmantota injekciju ūdens ievadīšanai Viraferon pulvera flakonā;
- īsu adatu (piemēram, 0,3 x 13 mm [30 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon pulvera šķīdināšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tīrīšanas tamponu. Tamponu varat saglabāt, lai notīrītu ādas apvidu injekcijai paredzētā vietā. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet garo adatu un to stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā. Viegli piesitiet ampulas galam, lai pārliecinātos, ka viss šķīdums ir ampulas apakšdaļā. Nolauziet šķīdinātāja ampulas augšējo galu. Ievietojiet adatu šķīdinātāja ampulā un ievelciet šļircē visu šķīdinātāja daudzumu.

Lai pagatavotu Viraferon šķīdumu, izduriet adatu caur Viraferon flakona gumijas aizbāzni un uzmanīgi novietojiet adatas galu pret flakona stikla sienīņu, ar rokām nepieskaroties notīrītai flakona virsmai.

Lēni injicējiet šķīdinātāju, vēršot šķidruma strūklu pret flakona stikla sienīņu, lai izvairītos no gaisa burbuļu veidošanās. Nevērsiet strūklu pret balto pulveri flakona dibenā. Lai izšķīdinātu balto saturu, atstājot šļirces adatu flakonā, virpiniet Viraferon flakonu ar vieglām rotācijas kustībām, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Ja izveidojas gaisa burbuļi, pirms nepieciešamās devas ievilkšanas no flakona šļircē, nogaidiet, līdz šķīdums ir nostājies un burbuļi novietojusies uz šķīduma virsmas un izzuduši. Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Viraferon devas nomērīšana no izšķīdinātā pulvera pagatavotā šķīduma

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci ar apakšu uz augšu. Pārliecinieties, ka adatas gals ir pagatavotā Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Turiet šļirci ar flakonā esošo adatu uz augšu, atvienojiet šļirci no garās adatas, atstājot adatu flakonā un nepieskaroties šļirces galam. Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet šļirces adatas aizsargvāciņu un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons, ampula un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas drošā vietā speciālos noslēgtos konteineros.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 3 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavirīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēmas svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimoniya, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

Svarīga informācija par kādu no Viraferon sastāvdaļām

Ja Jūs regulāri/atkārtoti saņemat no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, ārsts var ieteikt, lai Jūs apsverat vakcināciju pret A un B hepatītu.

Šīs zāles kā palīgvielu satur cilvēka albumīna šķīdumu. Ja zāles ir gatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārvešanu pacientiem. Tie ietver rūpīgu asins un plazmas donoru atlasi, lai neizmantotu tos, kam ir infekcijas nēsāšanas risks, un katras nodotās asins porcijas un plazmas fondu pārbaudes, lai konstatētu vīrusu/infekciju pazīmes. Šo produktu ražotāji asins vai plazmas apstrādē iekļauj arī posmus, kas var inaktivēt vai likvidēt vīrusus. Neskatoties uz šiem pasākumiem, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas gatavoti produkti, nevar pilnībā noliegt infekcijas pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem vai cita veida infekcijām.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu infekcijām, lietojot albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi, kad jūs saņemat Viraferon devu, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu izmantoto sēriju pierakstus.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 - 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otro zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu; nātrene; ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējieties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai ielumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkušī dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzbūlusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir

tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā neatšķaidītu produktu pirms lietošanas var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā četras nedēļas. Ja medikamentu šo četru nedēļu laikā neizmanto, to iznīcina.

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sāimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 3 miljoni SV/ml.
- Citas sastāvdaļas ir glicīns, bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums.
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām 1 ml/ampulā

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris, kas ir iepildīts 2 ml stikla flakonā, un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs, kas ir iepildīts 2 ml stikla ampulā.

Viraferon var iegādāties divos dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumā: 1 flakons ar pulveri injekcijas pagatavošanai, 1 ampula ar ūdeni injekcijām, 1 injekcijas šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons
 - Iepakojumā: 6 flakoni ar pulveri injekciju pagatavošanai un 6 ampulas ar ūdeni injekcijām
- Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon pulveri injekcijām;
- ampulu ar Viraferon šķīdinātāju (ūdens injekcijām 1 ml);
- 2 ml šļirci;
- garu adatu (piemēram, 0,8 x 40 mm [21 izmērs 1,5 collas]), kas tiks izmantota injekciju ūdens ievadīšanai Viraferon pulvera flakonā;
- īsu adatu (piemēram, 0,3 x 13 mm [30 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon pulvera šķīdināšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tīrīšanas tamponu. Tamponu varat saglabāt, lai notīrītu ādas apvidu injekcijai paredzētā vietā. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet garo adatu un to stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā. Viegli piesitiet ampulas galam, lai pārliecinātos, ka viss šķīdums ir ampulas apakšdaļā. Nolauziet šķīdinātāja ampulas augšējo galu. Ievietojiet adatu šķīdinātāja ampulā un ievelciet šļircē visu šķīdinātāja daudzumu.

Lai pagatavotu Viraferon šķīdumu, izduriet adatu caur Viraferon flakona gumijas aizbāzni un uzmanīgi novietojiet adatas galu pret flakona stikla sienīņu, ar rokām nepieskaroties notīrītai flakona virsmai.

Lēni injicējiet šķīdinātāju, vēršot šķidruma strūklu pret flakona stikla sienīņu, lai izvairītos no gaisa burbuļu veidošanās. Nevērsiet strūklu pret balto pulveri flakona dibenā. Lai izšķīdinātu balto saturu, atstājot šļirces adatu flakonā, virpiniet Viraferon flakonu ar vieglām rotācijas kustībām, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Ja izveidojas gaisa burbuli, pirms nepieciešamās devas ievilkšanas no flakona šļircē, nogaidiet, līdz šķīdums ir nostājies un burbuli novietojusies uz šķīduma virsmas un izzuduši. Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Viraferon devas nomērīšana no izšķīdinātā pulvera pagatavotā šķīduma

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci ar apakšu uz augšu. Pārliecinieties, ka adatas gals ir pagatavotā Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Turiet šļirci ar flakonā esošo adatu uz augšu, atvienojiet šļirci no garās adatas, atstājot adatu flakonā un nepieskaroties šļirces galam. Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet šļirces adatas aizsargvāciņu un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuli izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons, ampula un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirces un adatas drošā vietā speciālos noslēgtos konteineros.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 5 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavirīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nesasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimoniya, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

Svarīga informācija par kādu no Viraferon sastāvdaļām

Ja Jūs regulāri/atkārtoti saņemat no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, ārsts var ieteikt, lai Jūs apsverat vakcināciju pret A un B hepatītu.

Šīs zāles kā palīgvielu satur cilvēka albumīna šķīdumu. Ja zāles ir gatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārvešanu pacientiem. Tie ietver rūpīgu asins un plazmas donoru atlasi, lai neizmantotu tos, kam ir infekcijas nēsāšanas risks, un katras nodotās asins porcijas un plazmas fondu pārbaudes, lai konstatētu vīrusu/infekciju pazīmes. Šo produktu ražotāji asins vai plazmas apstrādē iekļauj arī posmus, kas var inaktivēt vai likvidēt vīrusus. Neskatoties uz šiem pasākumiem, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas gatavoti produkti, nevar pilnībā noliegt infekcijas pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem vai cita veida infekcijām.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu infekcijām, lietojot albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi, kad jūs saņemat Viraferon devu, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu izmantoto sēriju pierakstus.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 - 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otro zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu; nātrene; ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējieties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai ielumi uz jūsu ādas vai glotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkušī dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzbūlusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir

tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā neatšķaidītu produktu pirms lietošanas var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā četras nedēļas. Ja medikamentu šo četru nedēļu laikā neizmanto, to iznīcina.

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar šaimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 5 miljoni SV/ml.
- Citas sastāvdaļas ir glicīns, bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums.
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām 1 ml/ampulā

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris, kas ir iepildīts 2 ml stikla flakonā, un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs, kas ir iepildīts 2 ml stikla ampulā.

Viraferon var iegādāties divos dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumā: 1 flakons ar pulveri injekcijas pagatavošanai, 1 ampula ar ūdeni injekcijām, 1 injekcijas šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons
 - Iepakojumā :6 flakoni ar pulveri injekcijas pagatavošanai un 6 ampulas ar ūdeni injekcijām
- Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon pulveri injekcijām;
- ampulu ar Viraferon šķīdinātāju (ūdens injekcijām 1 ml);
- 2 ml šļirci;
- garu adatu (piemēram, 0,8 x 40 mm [21 izmērs 1,5 collas]), kas tiks izmantota injekciju ūdens ievadīšanai Viraferon pulvera flakonā;
- īsu adatu (piemēram, 0,3 x 13 mm [30 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon pulvera šķīdināšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tīrīšanas tamponu. Tamponu varat saglabāt, lai notīrītu ādas apvidu injekcijai paredzētā vietā. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet garo adatu un to stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā. Viegli piesitiet ampulas galam, lai pārliecinātos, ka viss šķīdums ir ampulas apakšdaļā. Nolauziet šķīdinātāja ampulas augšējo galu. Ievietojiet adatu šķīdinātāja ampulā un ievelciet šļircē visu šķīdinātāja daudzumu.

Lai pagatavotu Viraferon šķīdumu, izduriet adatu caur Viraferon flakona gumijas aizbāzni un uzmanīgi novietojiet adatas galu pret flakona stikla sienīņu, ar rokām nepieskaroties notīrītai flakona virsmai.

Lēni injicējiet šķīdinātāju, vēršot šķidruma strūklu pret flakona stikla sienīņu, lai izvairītos no gaisa burbuļu veidošanās. Nevērsiet strūklu pret balto pulveri flakona dibenā. Lai izšķīdinātu balto saturu, atstājot šļirces adatu flakonā, virpiniet Viraferon flakonu ar vieglām rotācijas kustībām, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Ja izveidojas gaisa burbuļi, pirms nepieciešamās devas ievilkšanas no flakona šļircē, nogaidiet, līdz šķīdums ir nostājies un burbuļi novietojusies uz šķīduma virsmas un izzuduši. Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Viraferon devas nomērīšana no izšķīdinātā pulvera pagatavotā šķīduma

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci ar apakšu uz augšu. Pārliecinieties, ka adatas gals ir pagatavotā Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Turiet šļirci ar flakonā esošo adatu uz augšu, atvienojiet šļirci no garās adatas, atstājot adatu flakonā un nepieskaroties šļirces galam. Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet šļirces adatas aizsargvāciņu un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons, ampula un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas drošā vietā speciālos noslēgtos konteineros.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 10 miljoni SV/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas ļoti nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- Ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēmas svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

Svarīga informācija par kādu no Viraferon sastāvdaļām

Ja Jūs regulāri/atkārtoti saņemat no cilvēka plazmas iegūtu albumīnu, ārsts var ieteikt, lai Jūs apsverat vakcināciju pret A un B hepatītu.

Šīs zāles kā palīgvielu satur cilvēka albumīna šķīdumu. Ja zāles ir gatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti noteikti pasākumi, lai novērstu infekciju pārvešanu pacientiem. Tie ietver rūpīgu asins un plazmas donoru atlasi, lai neizmantotu tos, kam ir infekcijas nēsāšanas risks, un katras nodotās asins porcijas un plazmas fondu pārbaudes, lai konstatētu vīrusu/infekciju pazīmes. Šo produktu ražotāji asins vai plazmas apstrādē iekļauj arī posmus, kas var inaktivēt vai likvidēt vīrusus. Neskatoties uz šiem pasākumiem, ja tiek lietoti no cilvēka asinīm vai plazmas gatavoti produkti, nevar pilnībā noliegt infekcijas pārvešanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai iespējamiem vīrusiem vai cita veida infekcijām.

Nav saņemti ziņojumi par vīrusu infekcijām, lietojot albumīnu, kas ražots atbilstoši Eiropas Farmakopejas specifikācijām apstiprinātā procesā.

Katru reizi, kad jūs saņemat Viraferon devu, stingri ieteicams reģistrēt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu izmantoto sēriju pierakstus.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 - 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otro zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu; nātrene; ģībšana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējieties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plaukstās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkušī dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzbūlusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir

tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā neatšķaidītu produktu pirms lietošanas var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā četras nedēļas. Ja medikamentu šo četru nedēļu laikā neizmanto, to iznīcina.

Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar šaimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 10 miljoni SV/ml.
- Citas sastāvdaļas ir glicīns, bezūdens nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts un cilvēka albumīna šķīdums.
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām 1 ml/ampulā

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Baltas līdz krēmkrāsas pulveris, kas ir iepildīts 2 ml stikla flakonā, un caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdinātājs, kas ir iepildīts 2 ml stikla ampulā.

Viraferon var iegādāties trīs dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojums: 1 flakons ar pulveri injekcijas pagatavošanai, 1 ampula ar ūdeni injekcijām, 1 injekcijas šļirce, 2 injekciju adatas un 1 tīrīšanas tampons
- Iepakojums: 6 flakoni ar pulveri injekciju pagatavošanai un 6 ampulas ar ūdeni injekcijām
- Iepakojums: 10 flakoni ar pulveri injekcijas pagatavošanai, 10 ampulas ar ūdeni injekcijām, 10 injekciju šļirces, 20 injekciju adatas un 10 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém

Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

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

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAHERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon pulveri injekcijām;
- ampulu ar Viraferon šķīdinātāju (ūdens injekcijām 1 ml);
- 2 ml šļirci;
- garu adatu (piemēram, 0,8 x 40 mm [21 izmērs 1,5 collas]), kas tiks izmantota injekciju ūdens ievadīšanai Viraferon pulvera flakonā;
- īsu adatu (piemēram, 0,3 x 13 mm [30 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon pulvera šķīdināšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar tīrīšanas tamponu. Tamponu varat saglabāt, lai notīrītu ādas apvidu injekcijai paredzētā vietā. Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet garo adatu un to stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un turiet šļirci ar adatu rokā. Viegli piesitiet ampulas galam, lai pārliecinātos, ka viss šķīdums ir ampulas apakšdaļā. Nolauziet šķīdinātāja ampulas augšējo galu. Ievietojiet adatu šķīdinātāja ampulā un ievelciet šļircē visu šķīdinātāja daudzumu.

Lai pagatavotu Viraferon šķīdumu, izduriet adatu caur Viraferon flakona gumijas aizbāzni un uzmanīgi novietojiet adatas galu pret flakona stikla sienīšu, ar rokām nepieskaroties notīrītai flakona virsmai.

Lēni injicējiet šķīdinātāju, vēršot šķidruma strūklu pret flakona stikla sienīšu, lai izvairītos no gaisa burbuļu veidošanās. Nevērsiet strūklu pret balto pulveri flakona dibenā. Lai izšķīdinātu balto saturu, atstājot šļirces adatu flakonā, virpiniet Viraferon flakonu ar vieglām rotācijas kustībām, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet. Ja izveidojas gaisa burbuli, pirms nepieciešamās devas ievilkšanas no flakona šļircē, nogaidiet, līdz šķīdums ir nostājies un burbuli novietojusies uz šķīduma virsmas un izzuduši. Pēc pagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to neizlieto tūlīt, tos jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Viraferon devas nomērīšana no izšķīdinātā pulvera pagatavotā šķīduma

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci ar apakšu uz augšu. Pārliecinieties, ka adatas gals ir pagatavotā Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Turiet šļirci ar flakonā esošo adatu uz augšu, atvienojiet šļirci no garās adatas, atstājot adatu flakonā un nepieskaroties šļirces galam. Paņemiet īso adatu un stingri pievienojiet šļircei. Noņemiet šļirces adatas aizsargvāciņu un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuli izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons, ampula un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirces un adatas drošā vietā speciālos noslēgtos konteineros.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 3 miljoni SV/0,5 ml šķīdums injekcijām Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vāji kontrolējamai vairogdziedzera slimība.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem): slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem): pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnostizēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja sāpīgas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, sāpīgas zudumu, akūtām paaugstinātām jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, to jāiznīcina.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sāimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtejo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 3 miljoni SV/flakonā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijai

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iēpildīts stikla flakonā ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojumā ir 1, 6 vai 12 komplekti. Ir pieejams arī atsevišķs flakons. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belģiē/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

Бългaria

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Malta

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAHERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon šķīdumu injekcijai;
- 1 ml šļirci;
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon devas nomērīšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet Viraferon flakona gumijas aizbāzņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet Viraferon flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar Viraferon šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdīet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliecinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 5 miljoni SV/0,5 ml, šķīdums injekcijām

Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesēn veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nesasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimoniya, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsti tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem): slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem): pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, to jāiznīcina.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 5 miljoni SV/flakonā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidroģēnfostāts, nātrijs dihidroģēnfostāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iēpildīts stikla flakonā ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojumā ir 1, 6 vai 12 komplekti. Ir pieejams arī atsevišķs flakons. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belģiē/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Бългaria

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Malta

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401

Rīga, LV-1004

Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAHERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon šķīdumu injekcijai;
- 1 ml šļirci;
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon devas nomērīšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet Viraferon flakona gumijas aizbāzņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet Viraferon flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar Viraferon šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiat virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliecinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 10 miljoni SV/ml šķīdums injekcijām Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušos hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesēn veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas ļoti nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.

- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēmas svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums, izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonijs

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnostizēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja sāpīgas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, sāpīgas zudumu, akūtām paaugstinātām jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausis, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, to jāiznīcina.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

Pēc devas izlietošanas, jebkurš pāri paliekošais produkts ir jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 10 miljoni SV/flakonā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā ar 1 injekcijas šļirci, 1 injekcijas adatu un 1 tīrīšanas tamponu. Iepakojumā ir 1, 6 vai 12 komplekti. Ir pieejams arī atsevišķs flakons. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Malta

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401

Rīga, LV-1004

Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAHERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon šķīdumu injekcijai;
- 2 ml šļirci;
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon devas nomērīšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet Viraferon flakona gumijas aizbāzņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet Viraferon flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar Viraferon šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdīet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai. Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliecinieties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 18 miljoni SV/3 ml šķīdums injekcijām Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimoniya, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzeru darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja sāpīgas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, sāpīgas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, to jāiznīcina.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 18 miljoni SV/flakonā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām
- Viens ml šķīduma satur 6 miljonus interferona-alfa-2b

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā.

Viraferon var iegādāties četros dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojums: 1 flakons
- Iepakojums: 1 flakons, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojums: 2 flakoni
- Iepakojums: 12 flakoni

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185

CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon šķīdumu injekcijai;
- 1 ml šļirci;
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon devas nomērīšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet Viraferon flakona gumijas aizbāzņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet Viraferon flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar Viraferon šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārļiecinieties, ka adatas gals ir Viraferon šķīdumā. Otrā roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilktu precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša Viraferon 18 miljoni/3 ml šķīduma injekcijām deva (miljoni SV)
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārļiecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpuse (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārliedziniet ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 25 miljoni SV/2,5 ml šķīdums injekcijām Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavirīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesen veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").

- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).
- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nesasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu, noteikti izlasiet arī ribavirīna lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5–10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā

izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārliecinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem): slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkuši dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem): pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzbūduši seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Īsa ceļojuma laikā pirms lietošanas šķīdumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C temperatūrā septiņas dienas. Šo septiņu dienu laikā Viraferon var atlikt atpakaļ ledusskapī jebkurā laikā. Ja medikamentu šo septiņu dienu laikā neizmanto, to jāiznīcina.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 25 miljoni SV/flakonā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām
- Viens ml šķīduma satur 10 miljonus SV interferona alfa-2b

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla flakonā.

Viraferon var iegādāties četros dažāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumā: 1 flakons
- Iepakojumā: 1 flakons, 6 injekciju šļirces, 6 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 flakoni
- Iepakojumā: 12 flakoni

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

Vispirms paņemiet nepieciešamos priekšmetus:

- flakonu ar Viraferon šķīdumu injekcijai;
- 1 ml šļirci;
- adatu (piemēram, 0,4 x 13 mm [27 izmērs 0,5 collas]) zāļu injicēšanai zem ādas;
- tīrīšanas tamponu.

Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Viraferon devas nomērīšana

Noņemiet Viraferon flakona aizsargvāciņu. Ja tas ir daudzdevu flakons, jūs noņemsiet vāciņu tad, kad gatavosiet pirmo devu. Notīriet Viraferon flakona gumijas aizbāzņa virsmu ar tīrīšanas tamponu.

Izņemiet šļirci no iesaiņojuma. Nepieskarieties šļirces galam. Paņemiet adatu un to stingri pievienojiet šļirces galam.

Noņemiet adatas aizsargvāciņu, nepieskaroties adatai, un šļircē ievadiet gaisu atvelkot virzuli līdz tai vietai, kas atbilst jūsu ārsta izrakstītajai devai.

Turiet Viraferon flakonu ar apakšu uz augšu, nepieskaroties ar rokām notīrītajai flakona virsmai.

Flakonā ar Viraferon šķīdumu ievietojiet adatu un injicējiet flakonā gaisu.

Vienā rokā pagrieziet flakonu un šļirci otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals ir Viraferon šķīdumā. Otra roka būs brīva, lai varētu kustināt virzuli. Lēnām atvelciet virzuli, lai šļircē ievilkto precīzu devu kādu ārsts jums ir izrakstījis.

Izņemiet adatu no flakona un pārbaudiet vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja redzat burbuļus, nedaudz atvelciet virzuli; adatu turot uz augšu, viegli piesitiet šļircei, līdz burbuļi izzūd. Lēnām bīdiet virzuli atpakaļ līdz pareizai devai.

Tilpuma daudzums, kuru nepieciešams nomērīt atbilstoši devai:

Tilpums (ml)	Atbilstoša Viraferon 25 miljoni/2,5 ml šķīduma injekcijām deva (miljoni SV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Uzlieciet atpakaļ adatas aizsargvāciņu un novietojiet šļirci ar adatu uz līdzenas virsmas.

Pārliecinieties, ka šķīdums ir istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Ja šķīdums ir auksts, sasildiet šļirci plaukstās. Pirms ievadīšanas vizuāli apskatiet pagatavoto šķīdumu: tam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur cietas daļiņas. Tagad jūs varat injicēt devu.

Šķīduma injicēšana

Izvēlieties injekcijas vietu. Labākās injekcijas vietas ir audi ar tauku kārtu starp ādu un muskuli: augšstilbs, augšdelma ārpusē (lai ievadītu zāles šai vietā, jums var būt nepieciešama cita cilvēka

palīdzība), vēders (izņemot nabu vai vidukli). Ja esat ļoti kalsns, injekcijām izmantojiet tikai augšstilbu vai augšdelma ārpusi.

Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Injekcijas vietā notīriet un dezinficējiet ādu. Nogaidiet, līdz šis apvidus nožūst. Noņemiet adatas aizsargvāciņu. Ar vienu roku saņemiet pirkstos ādas kroku. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli. Ievadiet adatu pirkstos saņemtajā ādas krokā aptuveni 45° līdz 90° leņķī. Šķīdumu injicējiet, uzmanīgi bīdot virzuli uz leju līdz galam.

Izvelciet adatu no ādas. Nepieciešamības gadījumā dažas sekundes piespiediet injekcijas vietu ar nelielu saites vai sterilas marles gabaliņu. Nemasējiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vieta asiņo, pārklājiet to ar plāksteri.

Vienreizējai lietošanai paredzētais flakons un injekcijas materiāli jāiznīcina. Izmetiet šļirci un adatas slēgtā konteinerā. Ja ir daudzdevu flakoni, pārlicināties ka flakons tiek ielikts atpakaļ ledusskapī.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 18 miljonu SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā lietot Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavīrīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un neseno veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimoniya, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 – 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums, izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem): slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem): pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnostizēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Katrs injektors ir domāts ne vairāk kā četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tas ir jāizmet. Ir pieļaujams šajā četru nedēļu laikā ne vairāk par 48 stundām (divas diennaktis) turēt injektoru 25°C temperatūrā, ja tā nejausības dēļ nav laikus novietots atpakaļ ledusskapī.

Atkarībā no devas paciņā var palikt pāri adatas un tamponi. Lūdzam tos izmest piemērotā un drošā veidā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela ir rekombinants interferons alfa-2b, 18 miljoni SV/injektorā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla kārtīdžā.

Injektors ir paredzēts 18 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 1,5 līdz 6 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 1,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Viraferon var iegādāties trīs dažāda lieluma iepakojumos:

Viraferon 18 miljonu SV/injektorā, šķīdums injekcijām:

- Iepakojumā: 1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 injektori, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 8 injektori, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

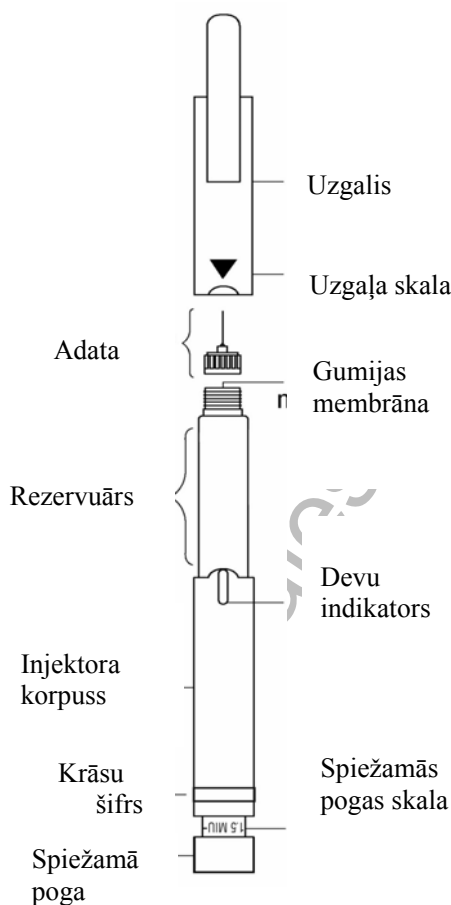
Vispirms savāciet nepieciešamās lietas:

- Viraferon daudzdevu injektoru;
- adatu subkutānai injekcijai (tās ir zāļu iesaiņojumā);
- tamponu tīrīšanai.

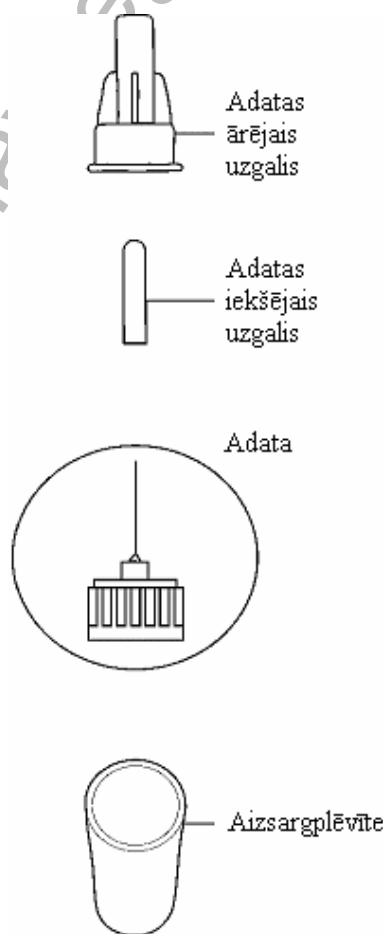
Rūpīgi nomazgājiet rokas. Iesaiņojumā atrodamās injekcijas adatas izmantojiet vienīgi Viraferon injekcijām. Katrai devai lietojiet jaunu injekciju adatu. Pārbaudiet, vai injicēšanas brīdī šķīdums ir istabas temperatūrā.

A un B attēlā ir parādītas visas injektora un injekciju adatas sastāvdaļas. Svarīgākās no tām:

- Spiežamās pogas skala rāda, kāda deva ir iestatīta.
- Krāsu šifra joslas brūnā daļa un spiežamā poga ir injektora apakšā, kad to tur ar uzgali uz augšu.
- Injektoram var pilnīgi uzmaukt uzgali tikai tad, ja trīsstūris uz uzgaļa skalas ir vienā līnijā ar devas rādītāju uz korpusa.



A attēls



B attēls

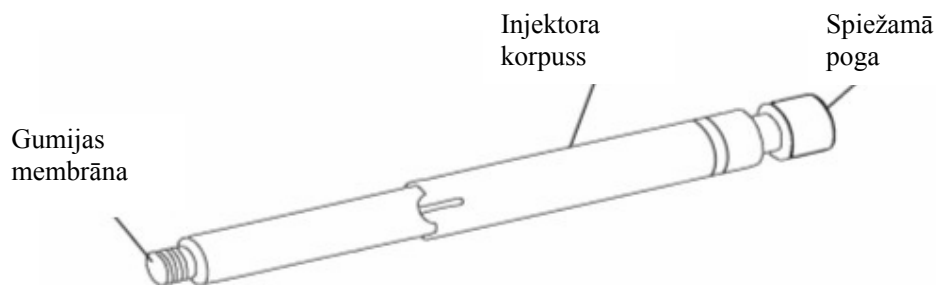
Viraferon devas nomērīšana

Izņemiet injektoru no ledusskapja apmēram pusstundu pirms devas ievadīšanas, lai injekcijas brīdī šķīdums injektorā būtu istabas temperatūrā.

Kad esat gatavi izdarīt injekciju, sagatavojiet injektoru šādi:

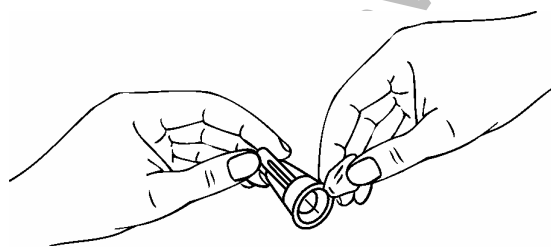
Pārbaudiet, vai Viraferon šķīdums injekcijām pirms lietošanas izskatās dzidrs un bezkrāsains. Ja tas neizskatās vienādi dzidrs vai ja tajā ir redzamas svešas daļiņas, nelietojiet to.

Novelciet injektora uzgali un ar vienu tīrīšanas tamponu dezinficējiet gumijas membrānu (sk. C attēlu).



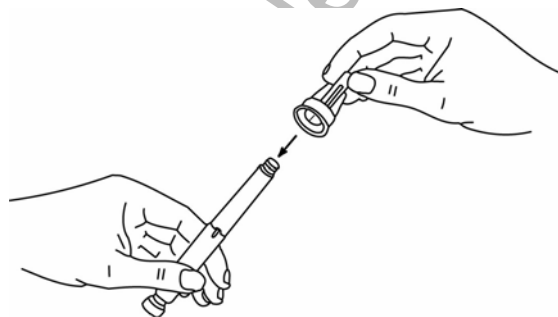
C attēls

Noņemiet no injekcijas adatas aizsargplēvīti. Ievērojiet, ka pēc aizsargplēvītes noņemšanas kļūst redzama injekcijas adatas pakalējā daļa (sk. D attēlu).

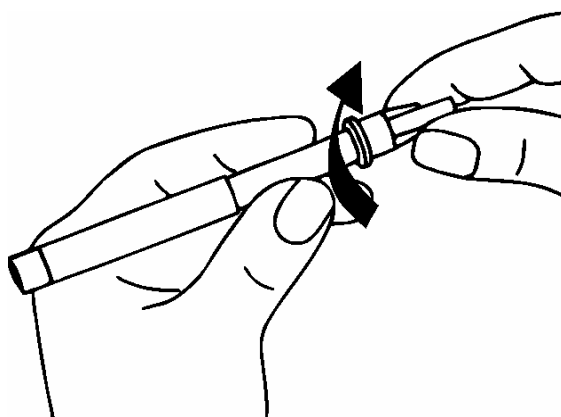


D attēls

Viegli uzmauciet injekciju adatu injektoram, kā parādīts E attēlā. (Ievērojiet, ka injekciju adatas pakalējā daļa izspiežas cauri iepriekš dezinficētajai gumijas membrānai.) Tad cieši uzskrūvējiet injekcijas adatu injektoram, griežot to pulksteņrādītāja virzienā (sk. F attēlu).

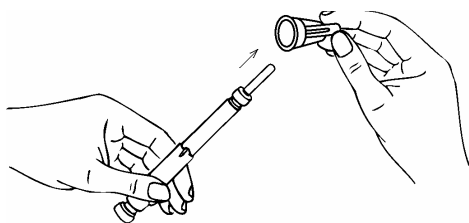


E attēls

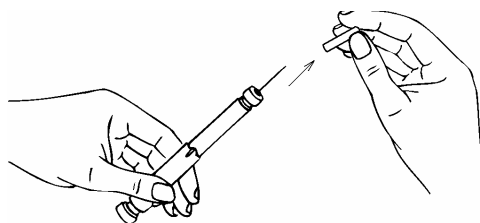


F attēls

Vispirms noņemiet injekciju adatas ārējo uzgali (G attēls). Tad rūpīgi noņemiet injekciju adatas iekšējo uzgali, paturot prātā, ka tagad injekciju adata ir kaila (H attēls). Ārējais injekciju adatas uzgalis vēlāk būs vajadzīgs.



G attēls

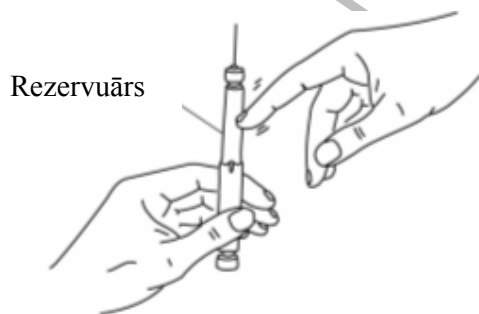


H attēls

Nu injektors ir gatavs lietošanai. Tā kā glabāšanas laikā injekciju adatā un rezervuārā var sakrāties neliels daudzums gaisa, nākamais solis ir gaisa pūslīšu izvadīšana. To sauc par atgaisošanu.

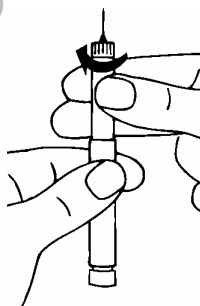
Turiet Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektoru ar injekciju adatu uz augšu.

Uzsitiet pa rezervuāru ar pirkstu, lai visi burbuļi paceltos rezervuāra augšpusē tieši zem injekcijas adatas (I attēls).



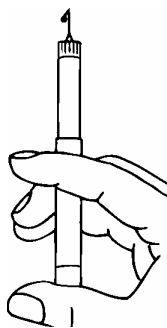
I attēls

Turiet injektoru aiz korpusa un pagrieziet rezervuāru tādā virzienā, kā rāda bultiņa J attēlā (pulksteņrādītāja virzienā), līdz izdzirdat klikšķi.



J attēls

Turot injektoru uz augšu, izspiediet spiežamo pogu līdz pašai augšai, līdz redzams, ka piliens Viraferon šķīduma injekcijām parādās injekciju adatas galā (ievērojiet pili pie injekciju adatas tālāk K attēlā).

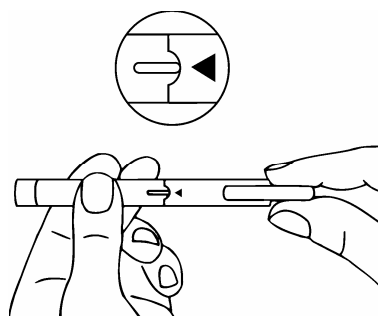


K attēls

Ja pile neparādās, izmantojiet citu injektoru un nododiet bojāto injektoru piegādātājam.

Piezīme. Injektorā var palikt mazliet gaisa, taču tas nav svarīgi, jo gaiss ir izvadīts no injekciju adatas un deva būs precīza.

Uzmauciet atpakaļ Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektora uzgali ar trīsstūrīti pretī devas rādītājam, kā redzams L attēlā.



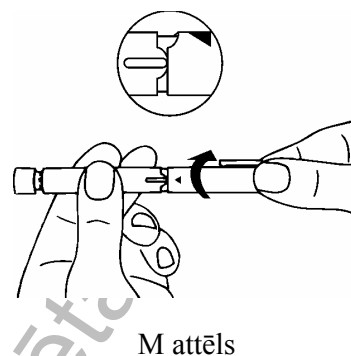
L attēls

Tagad injektoram var iestatīt devu. Nākamajā solī injektors ir jātur aiz korpusa vidus. Tad poga varēs brīvāk pārvietoties un nodrošināt precīzu devu.

Lai iestatītu vajadzīgo devu, ar vienu roku turiet injektoru līmeniski. Ar otru roku pagrieziet uzgali pulksteņrādītāja virzienā, kā rāda bultiņa M attēlā. Jūs pamanīsiet, ka spiežamā poga paceļas, uzrādot iestatīto devu. Lai iestatītu pareizo devu, pagrieziet uzgali tik reižu, cik norādīts tabulā:

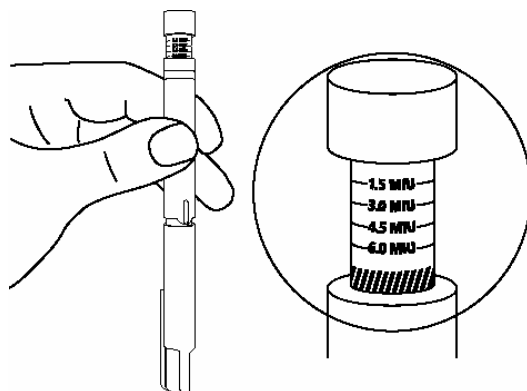
“Pagriezienu” un “klikšķu” skaits Atbilstoša Viraferon šķīduma
injekcijām 18 miljoni SV
daudzdevu injektorā deva
(miljoni SV)

1 pilns apgrieziena (5 klikšķi)	1,5
6 klikšķi	1,8
7 klikšķi	2,1
8 klikšķi	2,4
9 klikšķi	2,7
2 pilni apgriezieni (10 klikšķi)	3
11 klikšķi	3,3
12 klikšķi	3,6
13 klikšķi	3,9
14 klikšķi	4,2
3 pilni apgriezieni (15 klikšķi)	4,5
16 klikšķi	4,8
17 klikšķi	5,1
18 klikšķi	5,4
19 klikšķi	5,7
4 pilni apgriezieni (20 klikšķi)*	6



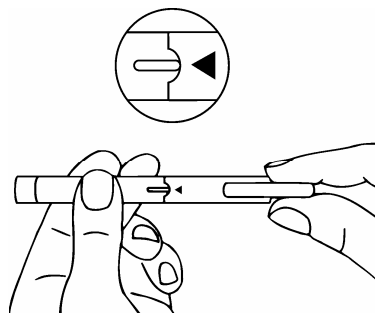
* 4 pilni apgriezieni atbilst maksimālajai ievadāmajai devai no vienas injekcijas. Injektors ir paredzēts 18 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 1,5 līdz 6 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 1,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Skala uz spiežamās pogas parādīs jums iestatīto devu (sk. tālāk N attēlu). Lai devas atbilstu pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt tieši pretī devu rādītājam. Lai devas atbilstu klikšķiem starp pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt attiecīgi starp diviem pilna apgriezienu devu rādītājiem. Šajā mirklī jāpārbauda, vai deva ir pareiza.



N attēls

Pēc katra pilna apgrieziena pārļiecinieties, vai trīsstūrītis ir pretī devas rādītājam (sk. O attēlu). Ja ir iestatīta nepareiza deva, vienkārši pagrieziet uzgali atpakaļ (pretī pulkstenrādītāja virzienam) līdz galam, līdz poga atgriežas savā vietā, un sāciet no jauna. Kad pareizā deva ir iestatīta, var izdarīt injekciju.



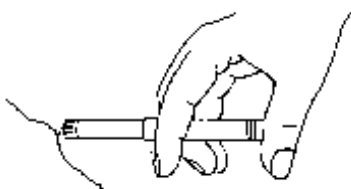
O attēls

Šķīduma injicēšana

Izraugieties injekcijas vietu. Vislabākās vietas injicēšanai ir audi ar tauku slāni starp ādu un muskuļiem: ciska, augšdelma ārmala (šajā vietā labāk izmantot otras personas palīdzību), vēders (izņemot nabu un jostasvietu). Ārkārtīgi kārni cilvēki injekcijām var izmantot tikai cisku vai delma ārmalu. Injekcijas vieta ikreiz jāmaina.

Notīriet un dezinficējiet ādu tajā vietā, kur gatavojaties izdarīt injekciju. Pagaidīt, līdz apžūst. Ar vienu roku satveriet vaļīgu ādas kroku. Ar otru paņēmiat injektoru un turiet to kā rakstāmrīku. Ieduriet adatu nostieptajā ādā apmēram 45° leņķī.

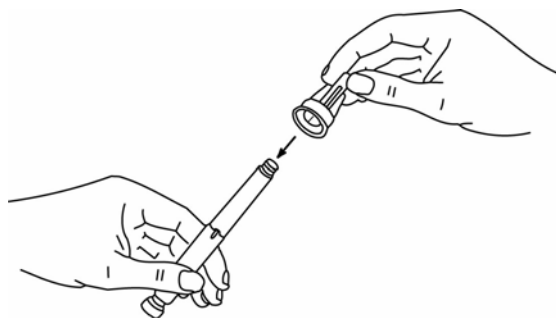
Tad līdz galam nospiediet pogu (sk. P attēlu).



P attēls

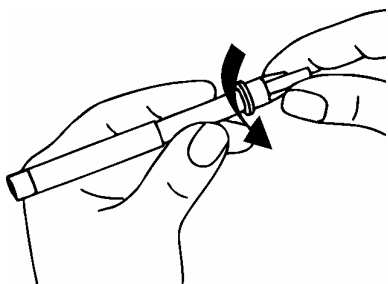
Turot pogu nospiestu, dažas sekundes paturiet injekcijas adatu savā vietā, lai Viraferon šķīdums injekcijām izplatītos zem ādas, un tad izvelciet to.

Rūpīgi uzlieciet atpakaļ ārējo injekciju adatas uzgali (sk. Q attēlu).

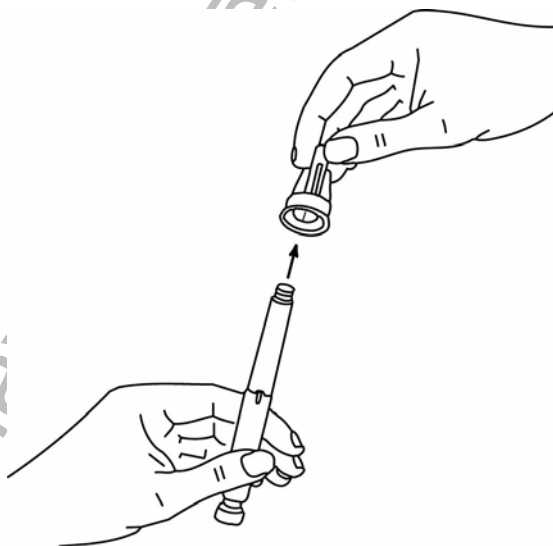


Q attēls

Pilnīgi noskrūvējiet injekciju adatu, griežot pretī pulksteņrādītāja virzienam, kā parādīts R attēlā. Pēc tam rūpīgi noņemiet to no injektora un injekciju adatu ar visu uzgali izmetiet (sk. S attēlu).

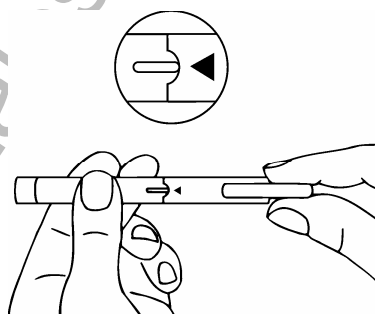


R attēls



S attēls

Uzlieciet atpakaļ vietā injektora uzgali, lai trīsstūrītis atkal būtu pretī devas rādītājam, kā redzams T attēlā. Tad novietojiet injektoru atpakaļ ledusskapī.



T attēls

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 30 miljonu SV, šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā lietošanas instrukcijā:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā jālieto Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pacientiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavirīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesēn veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas ļoti nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti izstāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 – 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzerā darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonija

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnosticēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Katrs injektors ir domāts ne vairāk kā četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tas ir jāizmet. Ir pieļaujams šajā četru nedēļu laikā ne vairāk par 48 stundām (divas diennaktis) turēt injektoru 25°C temperatūrā, ja tas nejaušības dēļ nav laikus novietots atpakaļ ledusskapī.

Atkarībā no devas paciņā var palikt pāri adatas un tamponi. Lūdzam tos izmest piemērotā un drošā veidā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela rekombinants interferons alfa-2b, 30 miljoni SV/injektorā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs, hidrogēnfosfāts, nātrijs, dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla kārtidzā.

Injektors ir paredzēts 30 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 2,5 līdz 10 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 2,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Viraferon var iegādāties trīs dažāda lieluma iepakojumos:

Viraferon 30 miljonu SV/injektorā, šķīdums injekcijām:

- Iepakojumā: 1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 injektori, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 8 injektori, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

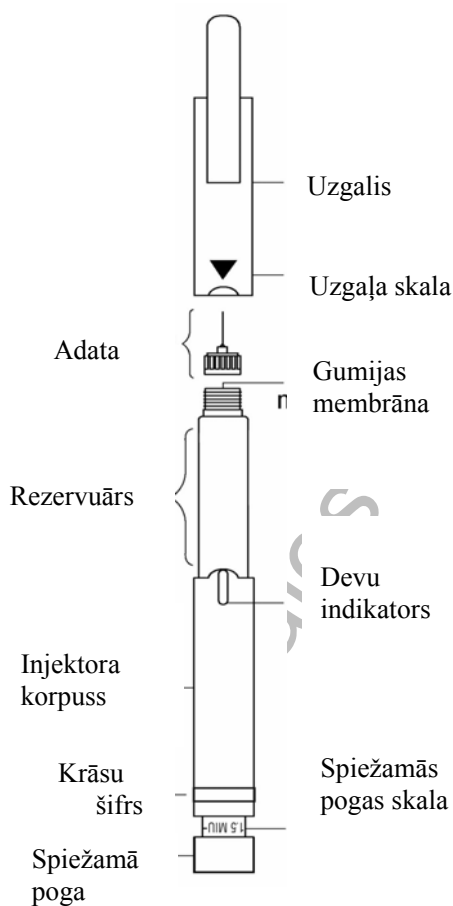
Vispirms savāciet nepieciešamās lietas:

- Viraferon daudzdevu injektoru;
- adatu subkutānai injicijai (tās ir zāļu iesaiņojumā);
- tamponu tīrīšanai.

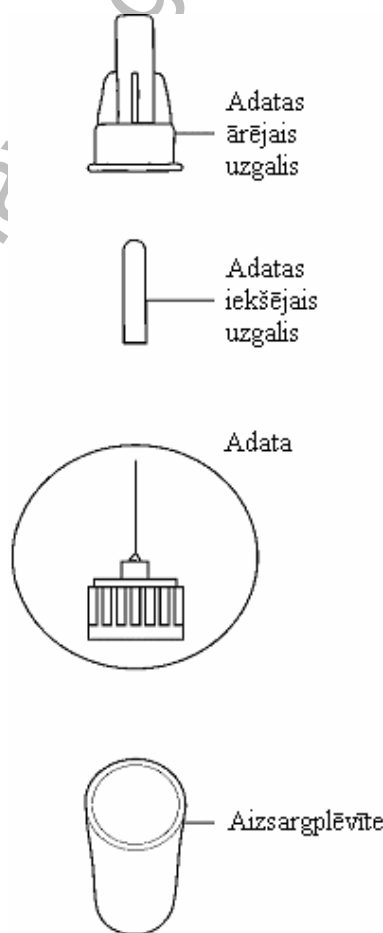
Rūpīgi nomazgājiet rokas. Iesaiņojumā atrodamās injekcijas adatas izmantojiet vienīgi Viraferon injekcijām. Katrai devai lietojiet jaunu injekciju adatu. Pārbaudiet, vai injicēšanas brīdī šķidrums ir istabas temperatūrā.

A un B attēlā ir parādītas visas injektora un injekciju adatas sastāvdaļas. Svarīgākās no tām:

- Spiežamās pogas skala rāda, kāda deva ir iestatīta.
- Krāsu šifra joslas zilā daļa un spiežamā poga ir injektora apakšā, kad to tur ar uzgali uz augšu.
- Injektoram var pilnīgi uzmaukt uzgali tikai tad, ja trīsstūris uz uzgaļa skalas ir vienā līnijā ar devas rādītāju uz korpusa.



A attēls



B attēls

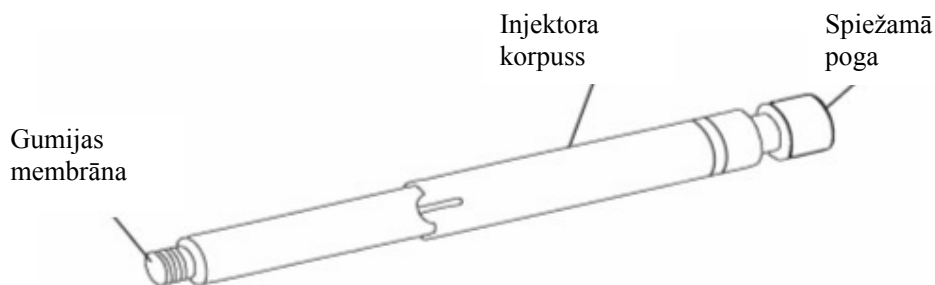
Viraferon devas nomērīšana

Izņemiet injektoru no ledusskapja apmēram pusstundu pirms devas ievadīšanas, lai injekcijas brīdī šķīdums injektorā būtu istabas temperatūrā.

Kad esat gatavi izdarīt injekciju, sagatavojiet injektoru šādi:

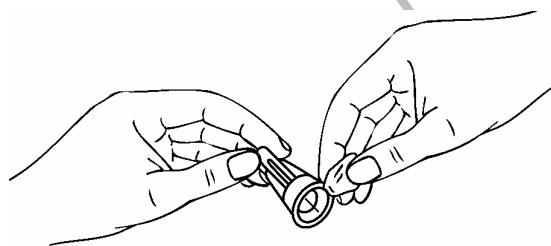
Pārbaudiet, vai Viraferon šķīdums injekcijām pirms lietošanas izskatās dzidrs un bezkrāsains. Ja tas neizskatās vienādi dzidrs vai ja tajā ir redzamas svešas daļiņas, nelietojiet to.

Novelciet injektora uzgali un ar vienu tīrīšanas tamponu dezinficējiet gumijas membrānu (sk. C attēlu).



C attēls

Noņemiet no injekcijas adatas aizsargplēvīti. Ievērojiet, ka pēc aizsargplēvītes noņemšanas kļūst redzama injekcijas adatas pakalējā daļa (sk. D attēlu).

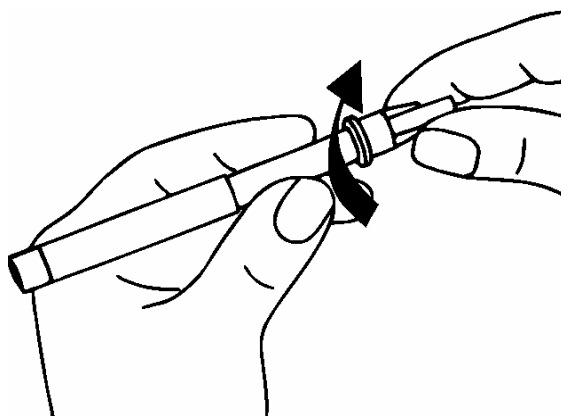


D attēls

Viegli uzmauciet injekciju adatu injektoram, kā parādīts E attēlā. (Ievērojiet, ka injekciju adatas pakalējā daļa izspiežas cauri iepriekš dezinficētajai gumijas membrānai.) Tad cieši uzskrūvējiet injekcijas adatu injektoram, griežot to pulksteņrādītāja virzienā (sk. F attēlu).

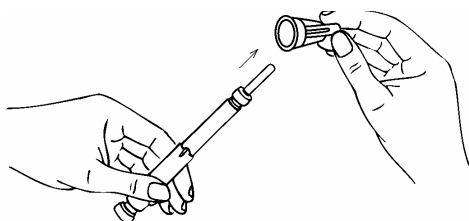


E attēls

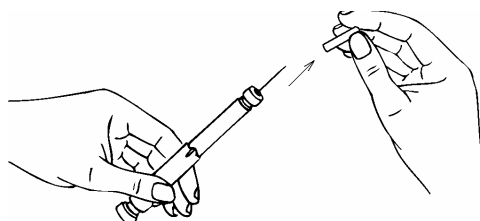


F attēls

Vispirms noņemiet injekciju adatas ārējo uzgali (G attēls). Tad rūpīgi noņemiet injekciju adatas iekšējo uzgali, paturot prātā, ka tagad injekciju adata ir kaila (H attēls). Ārējais injekciju adatas uzgalis vēlāk būs vajadzīgs.



G attēls

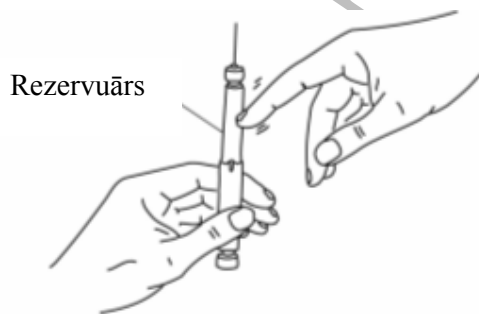


H attēls

Nu injektors ir gatavs lietošanai. Tā kā glabāšanas laikā injekciju adatā un rezervuārā var sakrāties neliels daudzums gaisa, nākamais solis ir gaisa pūslīšu izvadīšana. To sauc par atgaisošanu.

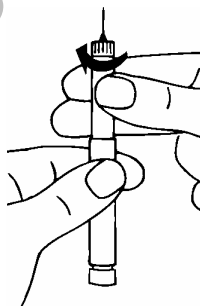
Turiet Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektoru ar injekciju adatu uz augšu.

Uzsitiet pa rezervuāru ar pirkstu, lai visi burbuļi paceltos rezervuāra augšpusē tieši zem injekcijas adatas (I attēls).



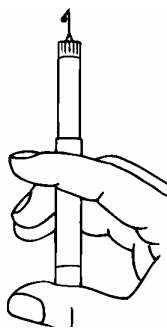
I attēls

Turiet injektoru aiz korpusa un pagriežiet rezervuāru tādā virzienā, kā rāda bultiņa J attēlā (pulksteņrādītāja virzienā), līdz izdzirdat klikšķi.



J attēls

Turot injektoru uz augšu, izspiediet spiežamo pogu līdz pašai augšai, līdz redzams, ka piliens Viraferon šķīduma injekcijām parādās injekciju adatas galā (ievērojiet pili pie injekciju adatas tālāk K attēlā).

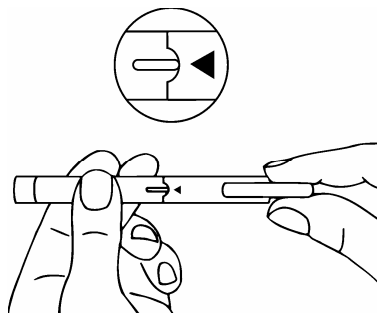


K attēls

Ja pile neparādās, izmantojiet citu injektoru un nododiet bojāto injektoru piegādātājam.

Piezīme. Injektorā var palikt mazliet gaisa, taču tas nav svarīgi, jo gaiss ir izvadīts no injekciju adatas un deva būs precīza.

Uzmauciet atpakaļ Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektora uzgali ar trīsstūrīti pretī devas rādītājam, kā redzams L attēlā.



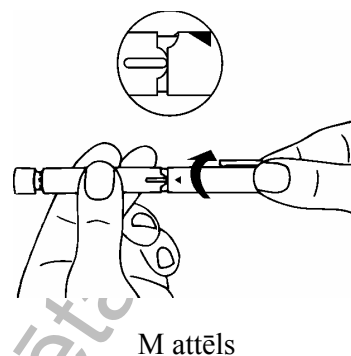
L attēls

Tagad injektoram var iestatīt devu. Nākamajā solī injektors ir jātur aiz korpusa vidus. Tad poga varēs brīvāk pārvietoties un nodrošināt precīzu devu.

Lai iestatītu vajadzīgo devu, ar vienu roku turiet injektoru līmeniski. Ar otru roku pagriežiet uzgali pulksteņrādītāja virzienā, kā rāda bultiņa M attēlā. Jūs pamanīsiet, ka spiežamā poga paceļas, uzrādot iestatīto devu. Lai iestatītu pareizo devu, pagriežiet uzgali tik reižu, cik norādīts tabulā:

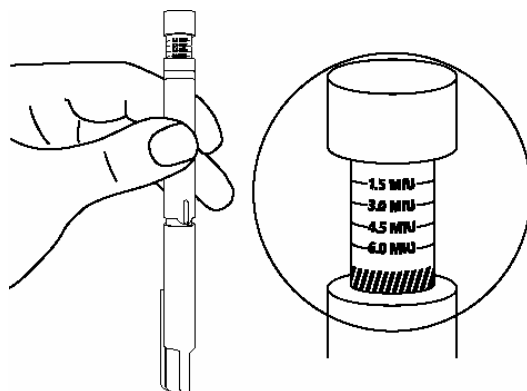
“Pagriezienu” un “klikšķu” skaits Atbilstoša Viraferon šķīduma
injekcijām 30 miljoni SV
daudzdevu injektorā deva
(miljoni SV)

1 pilns apgrieziena (5 klikšķi)	2,5
6 klikšķi	3
7 klikšķi	3,5
8 klikšķi	4
9 klikšķi	4,5
2 pilni apgriezieni (10 klikšķi)	5
11 klikšķi	5,5
12 klikšķi	6
13 klikšķi	6,5
14 klikšķi	7
3 pilni apgriezieni (15 klikšķi)	7,5
16 klikšķi	8
17 klikšķi	8,5
18 klikšķi	9
19 klikšķi	9,5
4 pilni apgriezieni (20 klikšķi)*	10



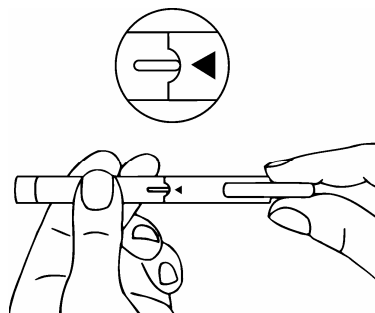
* 4 pilni apgriezieni atbilst maksimālajai ievadāmajai devai no vienas injekcijas. Injektors ir paredzēts 30 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 2,5 līdz 10 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 2,5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Skala uz spiežamās pogas parādīs jums iestatīto devu (sk. tālāk N attēlu). Lai devas atbilstu pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt tieši pretī devu rādītājam. Lai devas atbilstu klikšķiem starp pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt attiecīgi starp diviem pilna apgriezienu devu rādītājiem. Šajā mirklī jāpārbauda, vai deva ir pareiza.



N attēls

Pēc katra pilna apgrieziena pārliecinieties, vai trīsstūrītis ir pretī devas rādītājam (sk. O attēlu). Ja ir iestatīta nepareiza deva, vienkārši pagrieziet uzgali atpakaļ (pretī pulkstenrādītāja virzienam) līdz galam, līdz poga atgriežas savā vietā, un sāciet no jauna. Kad pareizā deva ir iestatīta, var izdarīt injekciju.



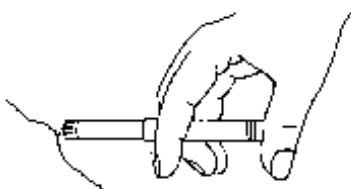
O attēls

Šķiduma injicēšana

Izraugieties injekcijas vietu. Vislabākās vietas injicēšanai ir audi ar tauku slāni starp ādu un muskuļiem: ciska, augšdelma ārmaļa (šajā vietā labāk izmantot otras personas palīdzību), vēders (izņemot nabu un jostasvietu). Ārkārtīgi kārni cilvēki injekcijām var izmantot tikai cisku vai delma ārmaļu. Injekcijas vieta ikreiz jāmaina.

Notīriet un dezinficējiet ādu tajā vietā, kur gatavojaties izdarīt injekciju. Pagaidīt, līdz apžūst. Ar vienu roku satveriet vaļīgu ādas kroku. Ar otru paņemiet injektoru un turiet to kā rakstāmrīku. Ieduriet adatu nostieptajā ādā apmēram 45° leņķī.

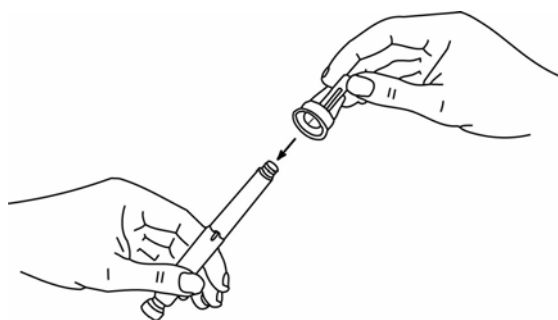
Tad līdz galam nospiediet pogu (sk. P attēlu).



P attēls

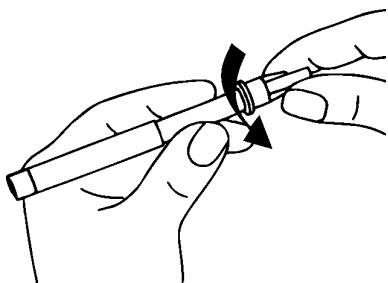
Turot pogu nospiestu, dažas sekundes paturiet injekcijas adatu savā vietā, lai Viraferon šķidrums injekcijām izplatītos zem ādas, un tad izvelciet to.

Rūpīgi uzlieciet atpakaļ ārējo injekciju adatas uzgali (sk. Q attēlu).

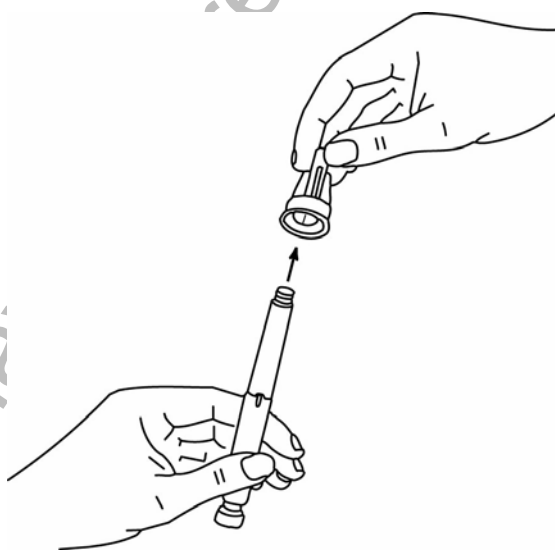


Q attēls

Pilnīgi noskrūvējiet injekciju adatu, griežot pretī pulksteņrādītāja virzienam, kā parādīts R attēlā. Pēc tam rūpīgi noņemiet to no pildspalvveida šļirces un injekciju adatu ar visu uzgali izmetiet (sk. S attēlu).

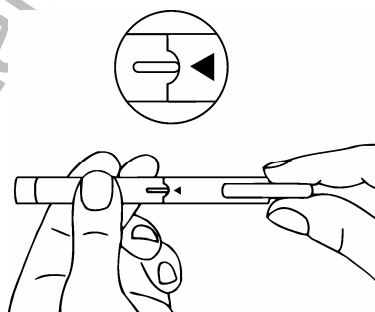


R attēls



S attēls

Uzlieciet atpakaļ vietā injektora uzgali, lai trīsstūrītis atkal būtu pretī devas rādītājam, kā redzams T attēlā. Tad novietojiet injektoru atpakaļ ledusskapī.



T attēls

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Viraferon 60 miljonu SV šķīdums injekcijām, daudzdevu injektors Interferon alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā lietošanas instrukcijā:

1. Kas ir Viraferon un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viraferon lietošanas
3. Kā jālieto Viraferon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viraferon
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRAFERON UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Viraferon (interferons alfa-2b) modificē organisma imūnsistēmas reakciju, palīdzot tam cīnīties pret infekciju un smagām slimībām. Viraferon lieto, lai ārstētu pieaugušiem hronisku B vai C hepatītu, kas ir aknu vīrusu infekcijas.

3 gadus veciem un vecākiem bērniem, kam iepriekš bijis neārstēts hronisks C hepatīts, Viraferon lieto kombinācijā ar ribavirīnu.

2. PIRMS VIRAFERON LIETOŠANAS

Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret interferonu vai kādu citu Viraferon sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir vājināta nieru vai aknu funkcija.
- ja Jums ir progresējusi dekompensēta (neārstēta) aknu slimība.
- ja Jums ir hepatīts un nesēn veikta ārstēšana ar medikamentiem, kas nomāc imūnsistēmu (izņemot īslaicīgu ārstēšanu ar kortizona tipa zālēm).
- ja Jums agrāk bijuši krampji (konvulsijas).
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai bijusi orgānu pārstādīšana un lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (imūnsistēma palīdz aizsargāties pret infekciju).
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas labi nepakļaujas ārstēšanai.

Bērniem un pusaudžiem:

- ja Jums bijuši nopietni nervu darbības vai psihiski traucējumi, piemēram, smaga depresija vai domas par pašnāvību.

Īpaša piesardzība, lietojot Viraferon, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir grūtniecība vai tā tiek plānota (skatīt Grūtniecība).
- ja Jums ir bijuši smagi nervu darbības vai garīgi traucējumi. Alfa-2b interferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar smagiem psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir kontrindicēta (skatīt "Nelietojiet Viraferon šādos gadījumos").
- ja Jums kādreiz ārstēšanas laikā ar Viraferon ir bijusi depresija vai rodas ar depresiju saistīti simptomi (piemēram, skumjas, nomākums u.c.) (skatīt apakšpunktu 4).

- ja Jums ir psoriāze, tā var progresēt, ārstējoties ar Viraferon.
- kad lieto Viraferon, uz laiku var palielināties infekcijas risks, tādēļ pārbaudieties pie ārsta, ja ir aizdomas par inficēšanos.
- ja Jums parādās simptomi, kas saistīti ar saaukstēšanos vai citādu elpošanas ceļu infekciju, kā drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana, par to jāpaziņo ārstam.
- ja Jūs pamanāt neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumus, tūlīt sazinieties ar ārstu.
- ja Jums zāļu lietošanas laikā parādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (kā apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene), tūlīt meklējiet ārsta palīdzību.
- ja Jūs esat bijuši ārstēti no HIV, lūdzu skatīt **Citu zāļu lietošana**.
- ja Jums ir pārstādīts orgāns, nieres vai aknas, ārstēšana ar interferonu var palielināt orgāna atgrūšanas risku. Konsultējieties par to ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, tika ziņots par zobu un smaganu bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat ilgstoši lietojot vienlaicīgi Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju, var rasties sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliecinieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Viena terapijas gada laikā daudzi bērni neizauga vai nepieņēmas svarā tik daudz, cik būtu gaidāms. Tomēr turpmāko 6 pēcterapijas mēnešu laikā šie traucējumi parasti izzuda, lai gan daži bērni nerasniedza iepriekšējo augšanas ātrumu pirmajā gadā pēc ārstēšanas beigām.

Iztāstiet ārstam, ja jums ir bijusi sirdslēkme vai kāda sirds slimība, ja agrāk jums konstatēti elpošanas traucējumi vai pneimonija, asinsreces traucējumi, aknu slimība, vairogdziedzera darbības traucējumi, cukura diabēts vai paaugstināts, vai pazemināts asinsspiediens.

Iztāstiet ārstam, ja jums kādreiz ir ārstēta depresija vai cita psihiska slimība, apjukums, bezsamaņa, domas par pašnāvību, vai esat mēģinājis izdarīt pašnāvību.

Noteikti iztāstiet ārstam, ja lietojat Ķīnas augu izcelsmes zāļu līdzekli šosaikoto.

Citu zāļu lietošana

Viraferon pastiprina tādu vielu iedarbību, kuras palēnina nervu sistēmas darbību un var izraisīt miegainību. Tādēļ pārvaicājiet ārstam vai farmaceitam par iespējām lietot alkoholiskus dzērienus vai miega zāles, nomierinošus līdzekļus vai spēcīgus pretsāpju līdzekļus.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat teofilīnu vai aminofilīnu bronhiālās astmas ārstēšanai, un par visām citām zālēm, ko lietojat vai kas nesen lietotas, arī par tādām, ko var iegādāties bez receptes, jo dažu zāļu devas var būt jāmaina, kad ārstējas ar Viraferon.

Pacientiem, kam ir arī HIV infekcija: Saņemot augstu aktīvu antiretrovīrālu terapiju (*Highly Active Anti-Retrovirus Therapy* HAART) pie HIV ārstēšanas, kā blakusparādības novēro pienskābo acidozi un aknu funkciju pasliktināšanos. Ja jūs saņemat HAART terapiju, papildus Viraferon un ribavirīna lietošana var paaugstināt risku pienskābai acidozei un aknu mazspējai. Ārsts pie šiem nosacījumiem novēros šo stāvokļu visas pazīmes un simptomus (Lūdzu parliedzībai izlasiet arī ribavirīna Lietošanas instrukciju). Pacientiem, kas saņem papildus Viraferon un ribavirīna kombinēto terapiju kopā ar zidovudīnu, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsšūnu skaits).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Viraferon lietošana kopā ar uzturu

Viraferon lietošanas laikā, ārsts var likt dzert vairāk šķidruma, lai novērstu asinsspiediena pazemināšanos.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Dažreiz pētījumos ar grūšņiem dzīvniekiem interferoni ir izraisījuši abortus. Iedarbība uz grūtniecību cilvēkam nav zināma.

Ja Viraferon ir parakstīts kombinācijā ar ribavirīnu, ir jāņem vērā, ka ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam, tādēļ gan vīriešiem, gan sievietēm jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās, ja ir grūtniecības iestāšanās iespēja:

- ja Jūs esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā, jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanās, katru mēnesi ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Jums un Jūsu partnerim jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.
- ja Jūs esat **vīrietis**, kas lieto ribavirīnu, nestāieties ar grūtnieci dzimumattiecībās bez prezervatīva. Tas mazinās iespēju ribavirīnam nokļūt sievietes organismā. Ja jūsu partnere nav grūtniece, bet ir reproduktīvā vecumā, viņai jāveic grūtniecības tests katru mēnesi ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Jautājiet padomu ārstam. Jums un Jūsu partnerei jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ribavirīna lietošanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanās. Jautājiet padomu ārstam.

Nav zināms, vai šis preparāts izdalās ar mātes pienu. Tāpēc, ja Jūs lietojat Viraferon, nebarojiet bērnu ar krūti. Lietojot kombinēto terapiju ar ribavirīnu, Jums ir jāņem vērā visa attiecīgā informācija par ribavirīnu saturošiem medikamentiem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet mehānismus, ja šo zāļu lietošanas laikā kļūstat miegains, noguris vai apjucis.

3. KĀ LIETOT VIRAFERON

Ārsts ir parakstījis Viraferon tieši jums šajā konkrētajā situācijā - nedodiet šīs zāles nevienam citam!

Ārsts ir noteicis precīzu devu Viraferon lietošanai atbilstoši jūsu konkrētajām vajadzībām. Devas mainās atbilstoši ārstējamajai slimībai.

Ja injicējat sev Viraferon, lūdzam pārliecināties, vai saņemtajā iesaiņojumā ir tieši tāda deva, kāda jums parakstīta. Devas, kas jāsaņem 3 reizes nedēļā, vislabāk ir dot katru otro dienu.

Tālāk parādīta parastā sākumdeva katrai no slimībām; taču devas atsevišķiem pacientiem var atšķirties, un ārsts tās var mainīt pēc jūsu konkrētajām vajadzībām:

Hronisks B hepatīts: 5 – 10 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas).

Hronisks C hepatīts: *pieaugušiem* - 3 miljoni SV 3 reizes nedēļā (ik pārdienas), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu vai vienu pašu. *Bērniem no 3 gadu vecuma un vecākiem un pusaudžiem* - 3 miljoni SV/m² trīs reizes nedēļā (katru otro dienu), injicējot subkutāni (zem ādas) kombinācijā ar ribavirīnu (Lūdzu skatīt arī ribavirīna lietošanas instrukciju).

Ārsts var parakstīt citādu Viraferon devu monoterapijai (atsevišķi) vai kombinācijā ar citām zālēm (piemēram, ribavirīnu). Ja Viraferon parakstīts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm, lūdzam iepazīties arī ar šo otru zāļu lietošanas instrukciju. Ārsts noteiks precīzu devu lietošanas grafiku un režīmu atbilstoši jūsu vajadzībām. Ja jums liekas, ka Viraferon iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Subkutānai lietošanai:

Parasti Viraferon izmanto zemādas injekcijām. Tas nozīmē, ka Viraferon ar īsu adatu tiek iešļircināts taukaudos tieši zem ādas. Ja injekcijas izdarāt sev paši, jums ierādīs, kā sagatavoties injekcijai un kā izdarīt injekciju. Sīkus norādījumus par lietošanu subkutānai injekcijai var atrast šās instrukcijas beigās (skatīt KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON lietošanas instrukcijas beigās).

Katrā grafikā noteiktajā dienā ir jāsaņem viena Viraferon deva. Viraferon dod trīs reizes nedēļā, ik pārdienas, piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā. Interferoni var izraisīt neparastu nogurumu; ja injicējat zāles sev pats, vai ievadiet bērnam, dariet to pirms gulētiešanas.

Lietojiet Viraferon tieši tā, kā noteicis ārsts. Nepārsniedziet ieteikto devu un lietojiet Viraferon tik ilgi, cik noteikts.

Ja esat lietojis Viraferon vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk, sazinieties ar savu ārstu vai jebkuru veselības aprūpes speciālistu.

Ja esat aizmirsis lietot Viraferon

Ja ārstējaties mājās, vai ja Jūs esat atbildīgs par bērnu, kuram jālieto Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, iešļirciniet ieteikto devu tad, kad atceraties par to, un tālāk turpiniet lietot zāles parastajā režīmā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja jums ir paredzēts izdarīt injekciju katru dienu, bet nejauši izlaista vesela dienas deva, turpiniet ārstēšanu ar parasto devu nākamajā dienā. Vajadzības gadījumā sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Viraferon var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ne visas šeit minētās blakusparādības būs, taču to parādīšanās gadījumā var būt vajadzīga ārsta palīdzība.

Dažiem pacientiem, lietojot Viraferon kombinācijā ar ribavirīnu, radās depresija un dažos gadījumos cilvēkiem bija domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Lietošana bērniem: Bērniem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos Viraferon un ribavirīna terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Ja novērojama kāda no minētajām blakusparādībām, Viraferon lietošana jāizbeidz un nekavējoties jāpaziņo par to ārstam vai jādodas uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu:

- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu, nātrene, ģībsana.

Šīs ir ļoti nopietnas blakusparādības. Ja tās rodas, jums var būt bijusi smaga alerģiska reakcija uz Viraferon. Var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība vai ārstēšana stacionārā. Šādas ļoti smagas blakusparādības ir ļoti retas.

Nekavējoties paziņot ārstam par šādām novērotām blakusparādībām:

- sāpes krūškurvī vai pastāvīgs un stiprs klepus; neregulāri vai strauji sirdspuksti; elpas trūkums, apjukums, apgrūtināta uzmanības noturēšana, nejutīgums vai tirpšana, vai sāpes plauktās un pēdās; krampji (konvulsijas); miega traucējumi, domāšanas vai koncentrēšanās grūtības; garastāvokļa pārmaiņas; domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums; izmainīta uzvedība vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem); halucinācijas; stipras sāpes kuņģī; melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi; asinis izkārnījumos vai urīnā, stipra deguna asiņošana; vaska bālums, augsts glikozes līmenis asinīs, drudzis vai drebuļi, kas sākas pēc dažu nedēļu ilgās ārstēšanas, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos, apgrūtināta urinēšana, problēmas ar acīm vai redzi vai dzirdi, dzirdes zudums, stipri vai sāpīgi apsārtumi vai jēlumi uz jūsu ādas vai gļotādas.

Tās var būt smagu blakusparādību pazīmes, un var būt vajadzīga steidzama ārsta palīdzība. Ārstam ir jāpārbauda jūsu asinsaina, lai pārlicinātos, ka jūsu balto asins šūnu (šūnas, kas cīnās pret

infekciju) un sarkano asins šūnu (šūnas, kas satur dzelzi un skābekli) skaits, trombocīti (asinsreces šūnas) un citi laboratoriskie izmeklējumi atbilst noteiktai normai.

Sākot ārstēties ar Viraferon, var novērot gripai līdzīgu reakciju, ar drudzi, nogurumu, galvassāpēm, muskuļu sāpēm, locītavu sāpēm un drebuļiem. Ārsts var ieteikt lietot paracetamolu, ja parādās kādi no minētajiem simptomiem.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 pacientiem):

sāpes, pietūkums un apsārtums, vai ādas bojājums injekcijas vietā, matu izkrišana, reibonis, ēstgribas pārmaiņas, sāpes kuņģī vai vēderā, caureja, nelabums (slikta dūša), vīrusinfekcija, depresija, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs, nemiers, kakla iekaisums un sāpīga rīšana, nogurums, trīce/drebuļi, drudzis, gripai līdzīga reakcija, vispārēja neērtības sajūta, galvassāpes, svara zudums, vemšana, uzbudinājums, vārgums, mainīgs noskaņojums, klepus (reizēm stiprs), elpas trūkums, nieze, ādas sausums, izsitumi, pēkšņas un stipras muskuļu sāpes, sāpes locītavās, kaulu un muskuļu sāpes, pārmaiņas asiņu laboratorisko izmeklējumu rezultātos, tai skaitā samazināts balto asins šūnu skaits. Dažiem bērniem ir bijis samazināts augšanas ātrums (augums un ķermeņa masa).

Bieži ziņotas blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem, bet mazāk kā 1 no 10 pacientiem):

slāpes, dehidratācija, paaugstināts asinsspiediens, migrēna, pietūkusi dziedzeri, siltuma uzplūdi, menstruāciju traucējumi, pavājināta dzimumdzīve, maksts problēmas, sāpes krūtīs, sāpes sēkliniekos, vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkanas smaganas, sausums mutē, mutes vai mēles iekaisums, zobu sāpes vai zobu bojājumi, aukstuma pumpa (drudža čūla), garšas sajūtas pārmaiņas, traucēta kuņģa darbība, dispepsija (grēmas), aizcietējums, aknu palielināšanās (dažreiz smagi aknu darbības traucējumi), šķidra vēdera izeja, bērniem slapināšana gultā, deguna blakusdobuma iekaisums, bronhīts, sāpes acīs, problēmas ar asaru kanāliem, konjunktivīts („sārtā acs”), satraukums, miegainība, mēnessērdzība, izmaiņas uzvedībā, nervozitāte, deguna aizlikums vai tecēšana, šķaudīšana, paātrināta elpošana, bālums vai piesārtums, zilumi, roku un kāju pirkstu jutīgums pret aukstumu, problēmas ar ādu vai nagiem, psoriāze (jauna vai saasināšanās), pastiprināta svīšana, pieaug urinēšanas biežums, vieglas trīcošas kustības, samazināts jutīgums pret pieskārienu, artrīts.

Reti ziņotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem, bet ne retāk kā 1 no 1 000 pacientiem):
pneimonijs

Ļoti reti ziņotās blakusparādības (retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem):

pazemināts asinsspiediens, uzblīdusi seja, diabēts, kāju krampji, muguras sāpes, nieru darbības traucējumi, nervu bojājumi, asiņojošas smaganas, aplastiskā anēmija. Diagnostizēta asins sarkano šūnu aplāzija ir tāds stāvoklis, kad tiek novērota organisma nespēja ražot asins sarkanās šūnas. Tas var izsaukt smagu anēmiju, kuru pavada tādi simptomi kā neparasts nogurums un enerģijas trūkums.

Ļoti retos gadījumos ziņots par sarkoidozi (slimību, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, krišanās svarā, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un dziedzeru pietūkums). Ļoti reti novēroja samaņas zudumu, galvenokārt vecākiem pacientiem pie lielām devām. Tika ziņots par lēkmju (cerebrovaskulāras izcelsmes) gadījumiem. Ja ir kādi no minētajiem simptomiem, tad tūlīt jāsazinās ar ārstu.

Ziņots par periodonta (smaganu) un zobu bojājumiem, psihiskā stāvokļa pārmaiņām, samaņas zudumu, akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, arī nātreni, angioneirotisku tūsku (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var radīt rīšanas vai elpošanas grūtības), bronhu sašaurināšanos un anafilaksi (smaga, visa organisma alerģiska reakcija), bet biežums ir nezināms.

Turklāt Viraferon lietošanas laikā ir aprakstīts arī Fogta–Kojanagi–Haradas sindroms (autoimūni iekaisīga rakstura traucējumi, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, smadzeņu un muguras smadzeņu membrānas).

Dažiem pacientiem var būt arī tādas blakusparādības, kas nav iepriekš minētas. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VIRAFERON

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Katrs injektors ir domāts ne vairāk kā četru nedēļu ilgai lietošanai, un tad tas ir jāizmet. Ir pieļaujams šajā četru nedēļu laikā ne vairāk par 48 stundām (divas diennaktis) turēt injektoru 25°C temperatūrā, ja tā nejausības dēļ nav laikus novietots atpakaļ ledusskapī.

Atkarībā no devas paciņā var palikt pāri adatas un tamponi. Lūdzam tos izmest piemērotā un drošā veidā.

Nelietot (Viraferon) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Nelietot Viraferon, ja pamanāt, ka mainījies tā izskats.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viraferon satur

- Aktīvā viela rekombinants interferons alfa-2b, 60 miljoni SV/ injektorā.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens nātrijs, hidrogēnfosfāts, nātrijs, dihidrogēnfosfāta monohidrāts, dinātrijs, edetāts, nātrijs, hlorīds, m-krezols, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Viraferon ārējais izskats un iepakojums

Viraferon šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums, kas ir iepildīts stikla kārtidzā.

Injektors ir paredzēts 60 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 5 līdz

20 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Viraferon var iegādāties trīs dažāda lieluma iepakojumos:

Viraferon 60 miljonu SV/ injektorā, šķīdums injekcijām:

- Iepakojumā: 1 injektors, 12 injekciju adatas un 12 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 2 injektori, 24 injekciju adatas un 24 tīrīšanas tamponi
- Iepakojumā: 8 injektori, 96 injekciju adatas un 96 tīrīšanas tamponi

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SP Europe
73, Rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb.398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

KĀ PAŠAM SEV INJICĒT VIRAFERON

Tālāk sniegtie norādījumi paskaidro, kā pašam sev injicēt Viraferon. Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus un ievērojiet tos visus pēc kārtas. Ārsts vai viņa/viņas palīgs sniegs jums norādījumus, kā pašam sev injicēt Viraferon. Nemēģiniet sev injicēt zāles, ja neesat drošs, ka saprotat pašinjicēšanas procedūru un prasības.

Sagatavošanās

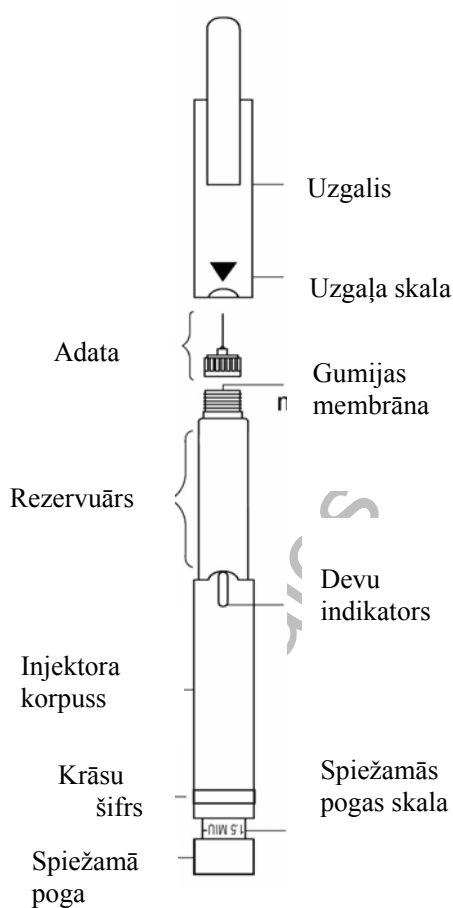
Vispirms savāciet nepieciešamās lietas:

- Viraferon daudzdevu injektoru;
- adatu subkutānai injekcijai (tās ir zāļu iesaiņojumā);
- tamponu tīrīšanai.

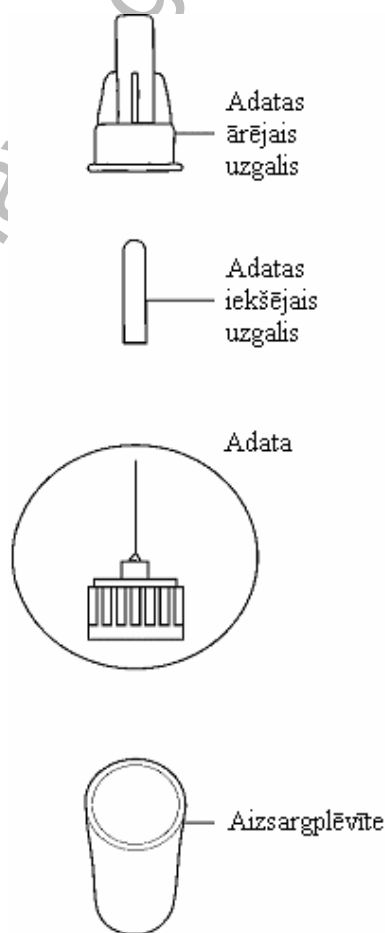
Rūpīgi nomazgājiet rokas. Iesaiņojumā atrodamās injekcijas adatas izmantojiet vienīgi Viraferon injekcijām. Katrai devai lietojiet jaunu injekciju adatu. Pārbaudiet, vai injicēšanas brīdī šķidrums ir istabas temperatūrā.

A un B attēlā ir parādītas visas injektora un injekciju adatas sastāvdaļas. Svarīgākās no tām:

- Spiežamās pogas skala rāda, kāda deva ir iestatīta.
- Krāsu šifra joslas rozā daļa un spiežamā poga ir injektora apakšā, kad to tur ar uzgali uz augšu.
- Injektoram var pilnīgi uzmaukt uzgali tikai tad, ja trīsstūris uz uzgaļa skalas ir vienā līnijā ar devas rādītāju uz korpusa.



A attēls



B attēls

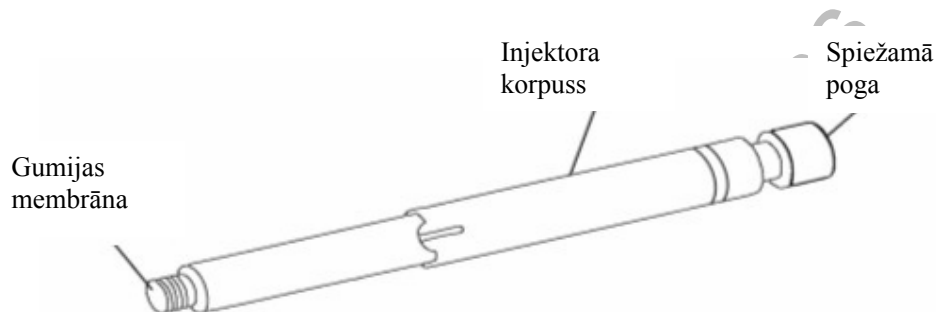
Viraferon devas nomērīšana

Izņemiet injektoru no ledusskapja apmēram pusstundu pirms devas ievadīšanas, lai injekcijas brīdī šķīdums injektorā būtu istabas temperatūrā.

Kad esat gatavi izdarīt injekciju, sagatavojiet injektoru šādi:

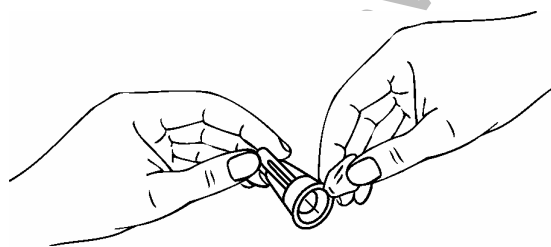
Pārbaudiet, vai Viraferon šķīdums injekcijām pirms lietošanas izskatās dzidrs un bezkrāsains. Ja tas neizskatās vienādi dzidrs vai ja tajā ir redzamas svešas daļiņas, nelietojiet to.

Novelciet injektora uzgali un ar vienu tīrīšanas tamponu dezinficējiet gumijas membrānu (sk. C attēlu).



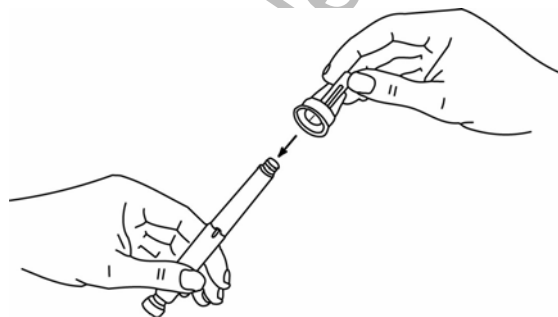
C attēls

Noņemiet no injekcijas adatas aizsargplēvīti. Ievērojiet, ka pēc aizsargplēvītes noņemšanas kļūst redzama injekcijas adatas pakalējā daļa (sk. D attēlu).

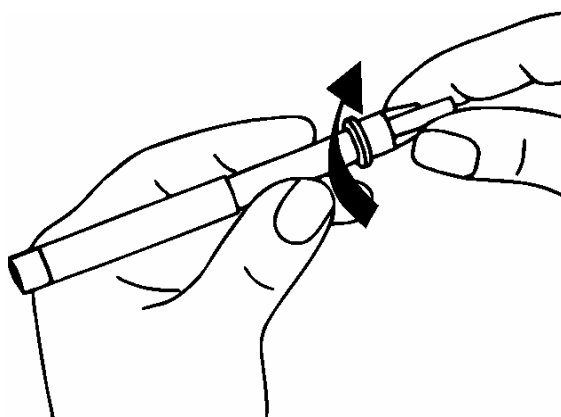


D attēls

Viegli uzmauciet injekciju adatu injektoram, kā parādīts E attēlā. (Ievērojiet, ka injekciju adatas pakalējā daļa izspiežas cauri iepriekš dezinficētajai gumijas membrānai.) Tad cieši uzskrūvējiet injekcijas adatu injektoram, griežot to pulksteņrādītāja virzienā (sk. F attēlu).

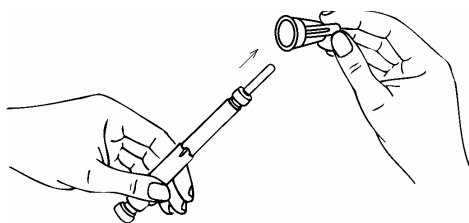


E attēls

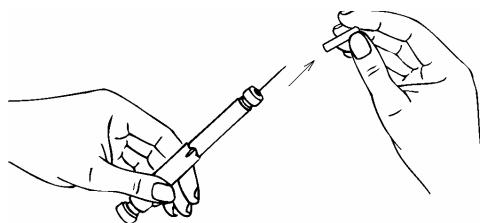


F attēls

Vispirms noņemiet injekciju adatas ārējo uzgali (G attēls). Tad rūpīgi noņemiet injekciju adatas iekšējo uzgali, paturot prātā, ka tagad injekciju adata ir kaila (H attēls). Ārējais injekciju adatas uzgalis vēlāk būs vajadzīgs.



G attēls

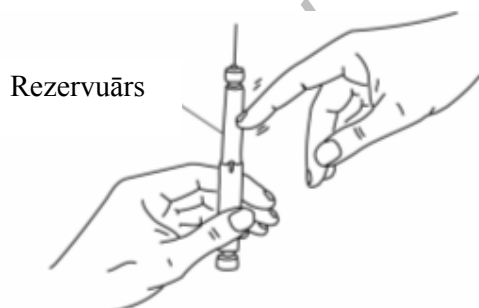


H attēls

Nu injektors ir gatavs lietošanai. Tā kā glabāšanas laikā injekciju adatā un rezervuārā var sakrāties neliels daudzums gaisa, nākamais solis ir gaisa pūslīšu izvadīšana. To sauc par atgaisošanu.

Turiet Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektoru ar injekciju adatu uz augšu.

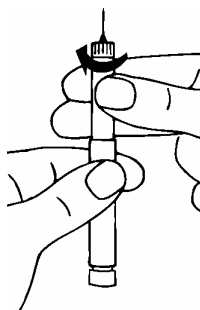
Uzsitiet pa rezervuāru ar pirkstu, lai visi burbuļi paceltos rezervuāra augšpusē tieši zem injekcijas adatas (I attēls).



Reservuārs

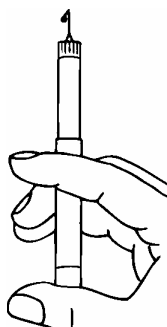
I attēls

Turiet injektoru aiz korpusa un pagrieziet rezervuāru tādā virzienā, kā rāda bultiņa J attēlā (pulksteņrādītāja virzienā), līdz izdzirdat klikšķi.



J attēls

Turot injektoru uz augšu, izspiediet spiežamo pogu līdz pašai augšai, līdz redzams, ka piliens Viraferon šķīduma injekcijām parādās injekciju adatas galā (ievērojiet pili pie injekciju adatas tālāk K attēlā).

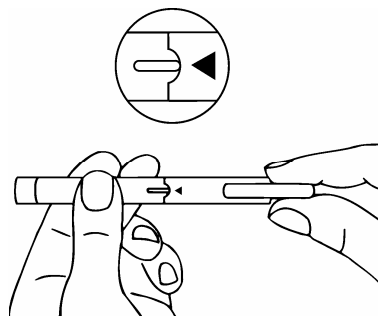


K attēls

Ja pile neparādās, izmantojiet citu injektoru un nododiet bojāto injektoru piegādātājam.

Piezīme. Injektorā var palikt mazliet gaisa, taču tas nav svarīgi, jo gaiss ir izvadīts no injekciju adatas un deva būs precīza.

Uzmauciet atpakaļ Viraferon šķīduma injekcijām daudzdevu injektora uzgali ar trīsstūrīti pretī devas rādītājam, kā redzams L attēlā.



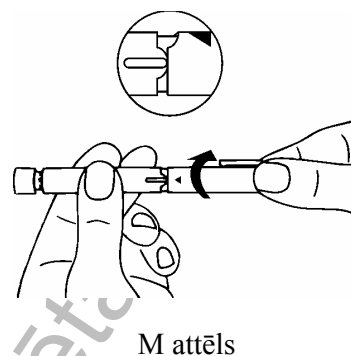
L attēls

Tagad injektoram var iestatīt devu. Nākamajā solī injektors ir jātur aiz korpusa vidus. Tad poga varēs brīvāk pārvietoties un nodrošināt precīzu devu.

Lai iestatītu vajadzīgo devu, ar vienu roku turiet injektoru līmeniski. Ar otru roku pagriežiet uzgali pulksteņrādītāja virzienā, kā rāda bultiņa M attēlā. Jūs pamanīsiet, ka spiežamā poga paceļas, uzrādot iestatīto devu. Lai iestatītu pareizo devu, pagriežiet uzgali tik reižu, cik norādīts tabulā:

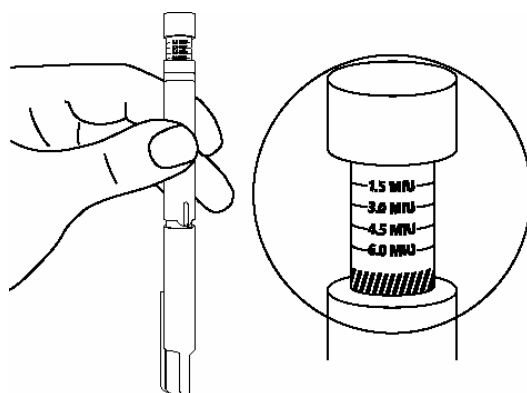
“Pagriezienu” un “klikšķu” skaits Atbilstoša Viraferon šķīduma
injekcijām 60 miljoni SV
daudzdevu injektorā deva
(miljoni SV)

1 pilns apgrieziena (5 klikšķi)	5
6 klikšķi	6
7 klikšķi	7
8 klikšķi	8
9 klikšķi	9
2 pilni apgriezieni (10 klikšķi)	10
11 klikšķi	11
12 klikšķi	12
13 klikšķi	13
14 klikšķi	14
3 pilni apgriezieni (15 klikšķi)	15
16 klikšķi	16
17 klikšķi	17
18 klikšķi	18
19 klikšķi	19
4 pilni apgriezieni (20 klikšķi)*	20



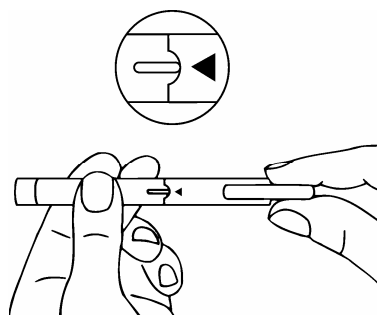
* 4 pilni apgriezieni atbilst maksimālajai ievadāmajai devai no vienas injekcijas. Injektors ir paredzēts 60 miljonu SV daudzuma ievadīšanai devās, kas robežojas no 5 līdz 20 miljoniem SV. No injektora var ievadīt maksimāli 12 devas pa 5 miljoniem SV laika periodā, kas nepārsniedz vairāk kā 4 nedēļas.

Skala uz spiežamās pogas parādīs jums iestatīto devu (sk. tālāk N attēlu). Lai devas atbilstu pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt tieši pretī devu rādītājam. Lai devas atbilstu klikšķiem starp pilniem apgriezieniem, skalas iezīmei ir jābūt attiecīgi starp diviem pilna apgriezienu devu rādītājiem. Šajā mirklī jāpārbauda, vai deva ir pareiza.



N attēls

Pēc katra pilna apgrieziena pārļiecinieties, vai trīsstūrītis ir pretī devas rādītājam (sk. O attēlu). Ja ir iestatīta nepareiza deva, vienkārši pagrieziet uzgali atpakaļ (pretī pulkstenrādītāja virzienam) līdz galam, līdz poga atgriežas savā vietā, un sāciet no jauna. Kad pareizā deva ir iestatīta, var izdarīt injekciju.



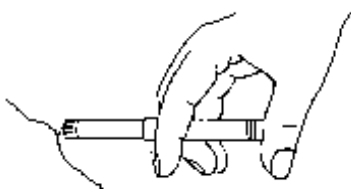
O attēls

Šķīduma injicēšana

Izraugieties injekcijas vietu. Vislabākās vietas injicēšanai ir audi ar tauku slāni starp ādu un muskuļiem: ciska, augšdelma ārmala (šajā vietā labāk izmantot otras personas palīdzību), vēders (izņemot nabu un jostasvietu). Ārkārtīgi kārni cilvēki injekcijām var izmantot tikai cisku vai delma ārmalu. Injekcijas vieta ikreiz jāmaina.

Notīriet un dezinficējiet ādu tajā vietā, kur gatavojaties izdarīt injekciju. Pagaidīt, līdz apžūst. Ar vienu roku satveriet vaļīgu ādas kroku. Ar otru paņēmiat injektoru un turiet to kā rakstāmrīku. Ieduriet adatu nostieptajā ādā apmēram 45° leņķī.

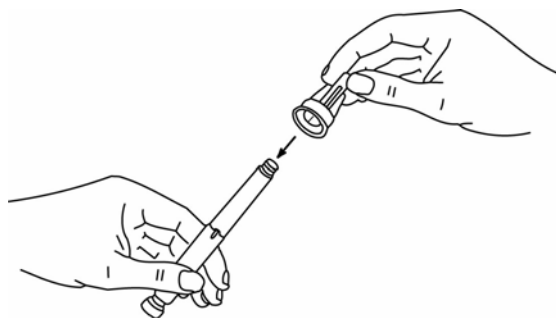
Tad līdz galam nospiediet pogu (sk. P attēlu).



P attēls

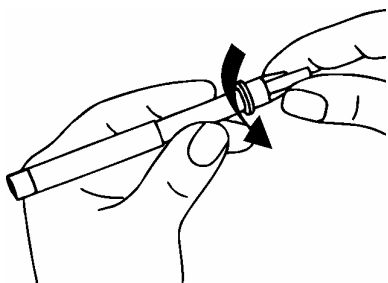
Turot pogu nospiestu, dažas sekundes paturiet injekcijas adatu savā vietā, lai Viraferon šķīdums injekcijām izplatītos zem ādas, un tad izvelciet to.

Rūpīgi uzlieciet atpakaļ ārējo injekciju adatas uzgali (sk. Q attēlu).

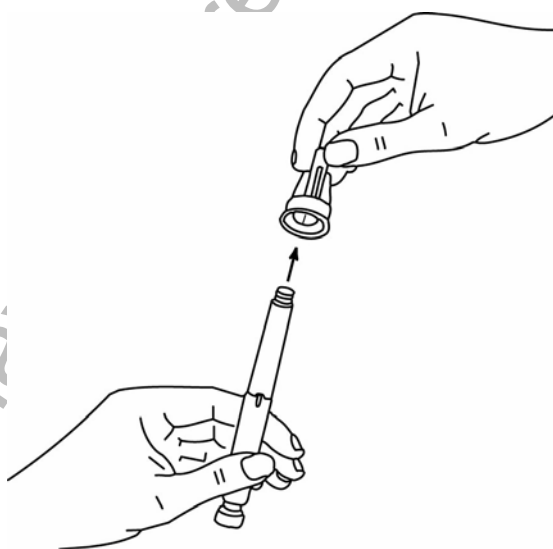


Q attēls

Pilnīgi noskrūvējiet injekciju adatu, griežot pretī pulksteņrādītāja virzienam, kā parādīts R attēlā. Pēc tam rūpīgi noņemiet to no pildspalvveida šļirces un injekciju adatu ar visu uzgali izmetiet (sk. S attēlu).

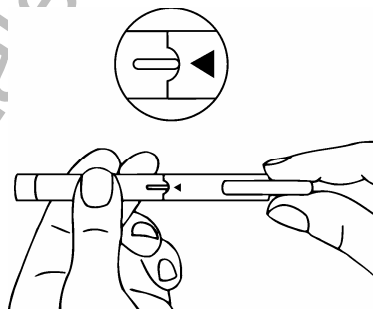


R attēls



S attēls

Uzlieciet atpakaļ vietā injektora uzgali, lai trīsstūrītis atkal būtu pretī devas rādītājam, kā redzams T attēlā. Tad novietojiet injektoru atpakaļ ledusskapī.



T attēls